Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend.
Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Freiherr v. Kreß

Eiweiss- und immun-elektrophoretische Untersuchungen zur Proteinurie bei nephrotischem Syndrom

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ingeborg Heinrich
aus Zielenzig

1962

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend.

Direktor: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.,
Dr. med. h. c. Hans Frhr. v. K r e ß

Eiweiß- und immun-elektrophoretische Untersuchungen zur Proteinurie bei nephrotischem Syndrom

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

vorgelegt von

Ingeborg Heinrich

aus Zielenzig.

Dekan: Professor Dr. med., Dr. med. dent. Ewald H a r n d t

Referent: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c., Dr. med. h. c. Hans Freiherr v. K r e ß

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Helmut C o p e r

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Promoviert am: 29. 1. 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung - Nephrotisches Syndrom,	5
II.	Fragen zum nephrotischen Syndrom,	12
III.	Eigene Untersuchungen	18
IV.	Darstellung und Diskussion der Methodik,	26
V.	Eigene Ergebnisse,	31
VI.	Diskussion der Ergebnisse,	43
VII.	Zusammenfassung,	53
VIII.	Literaturverzeichnis.	56

Anhang

IX.	Casuistik,	61
X.	Tabellen,	79
XI.	Abbildungen.	89

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546822_0054

Eiweiß- und immun-elektrophoretische Untersuchungen zur Proteinurie bei nephrotischem Syndrom.

I.

Die Anwesenheit von Eiweiß im Urin wurde lange Zeit als Zeichen einer Nierenschädigung angesehen. Neuere Untersuchungen erbrachten dagegen den Nachweis, daß auch im Normalurin geringe Eiweißmengen vorhanden sein können.

So stellten SEITZ (42) und Mitarbeiter nach verschiedentlichen "Verarbeitungen" des Urins (Einengung von 1000 ml auf 1 ml !) eine Eiweißausscheidung von durchschnittlich 20 mg/liter Urin fest. Die Zusammensetzung dieser Eiweiße, mittels Papier-Elektrophorese bestimmt, ergab ca 20 % Albumin und 80 % Globulin, darunter die β-Globuline mit 43 % am stärksten vertreten.

Ähnliche Ergebnisse wurden von BOYCE (7) und seinem Arbeitskreis anhand elektrophoretischer Studien sowie von RIGAS und HELLER (37) mittels kombinierter elektrophoretischer und Ultrazentrifugenuntersuchungen erbracht. Bei einer physiologischen Proteinurie von 45 mg bzw. 39 mg/24 Stunden-Urin wurden ebenfalls alle im Normalserum auch vorhandenen Eiweißfraktionen mit immer überwiegendem Anteil der Globuline ermittelt und ihre gleiche elektrophoretische Beweglichkeit festgestellt. Weiterhin konnten RIGAS und HELLER wie auch die Untersuchungsgruppe HAMERAN und HATCH (20) Mukoproteine sowie Glykoproteine im Urin von Normalpersonen feststellen.

Wenn sich auch nach diesen heutigen Anschauungen in jedem Endharn ganz minimale Mengen von Eiweißkörpern finden, die sich jedoch mit den in den klinischen Laboratorien üblichen Routinemethoden zur Eiweißuntersuchung nur schwer und entsprechend selten erfassen las-

sen, da sie unter der Empfindlichkeitsgrenze liegen, so versteht man doch im allgemeinen unter einer Proteinurie einen pathologischen Befund, dokumentiert durch mehr oder minder große Mengen von ausgeschiedenen Eiweißkörpern.

Die Proteinurie gehört zu den Kardinalsymptomen des nephrotischen Syndroms. (RIVA (38), WUHRMANN-WUNDERLY (50), BARNETT, FORMAN und LAUSON (4), BARNETT und EDER (3), BELL (6) und SARRE (41)).

Die bei der Glomerulonephritis bestehende Proteinurie ist in ihren Ausmaßen verhältnismäßig geringgradig, dagegen ist die Nephrose durch massivere Eiweißausscheidungen charakterisiert.
Im Serum finden sich beim nephrotischen Syndrom Abweichungen von der Norm, die quantitativer Art sind und sich als Hypoproteinämie, Hypalbuminämie und relative Hyper-α_2- und -β- Globulinämie manifestieren. Eine weitere Veränderung ergibt sich durch den Anstieg der Lipoide im Serum. Gleichzeitig ändert sich dabei auch die normale Verteilung der beiden Lipoidfraktionen, es kommt zu einer Verschiebung ihrer Relationen zugunsten der β-Lipoide auf Kosten der α-Lipoidanteile.

Zwischen Serum- und Urin-eiweißbild zeigt sich beim nephrotischen Syndrom eine auffällige Diskrepanz: während im Urin die Eiweiße hauptsächlichst durch die Albumine vertreten und die Globuline in der Minderheit sind, liegt das Verhältnis Albumin/Globulin im Serum genau umgekehrt.

Eine Bereicherung dieser Erkenntnisse über die Natur der ausgeschiedenen Eiweiße sowie der zugehörigen Seren lieferten neuere Untersuchungen.

Von großer Bedeutung sind dabei die technischen Hilfsmittel wie Elektrophoresen, Ultrazentrifugen-Untersuchungen und besonders in neuester Zeit die Immun-Elektrophoresen, die uns einen weiteren Einblick

in die Krankheitsbilder bzw. deren Symptome gestatten. Auf Grund dieser Untersuchungen ist es möglich, Abweichungen von der Norm zu erfassen und sie in Beziehung zum klinischen Krankheitsbild zu setzen.

Die Untersuchungsmethoden stützen sich auf verschiedene Eigenschaften der Eiweißmoleküle. Ihre elektrische Ladung erlaubt bei der Elektrophorese die Differenzierung in die einzelnen Eiweißkomponenten. Bei der Ultrazentrifugenuntersuchung lassen sich die einzelnen Eiweiße auf Grund ihrer verschiedenen Sedimentationsgeschwindigkeit, bedingt durch die Unterschiede ihrer Molekülgröße und -gewichte voneinander abtrennen und gestatten auf diese Weise eine Fraktionierung. Die Immun-Elektrophoresen (= eine Kombination von Elektrophorese und Präzipitation immunologisch korrespondierender Eiweiße) stellt eine Eiweiß-Antigen/Antikörper-reaktion dar, die in sichtbaren Präzipitatlinien die verschiedenen Eiweißunterfraktionen kenntlich macht.

Während man früher jede Eiweißausscheidung im Urin für eine reine Albuminausscheidung hielt, weiß man heute, daß es sich nicht immer um nur "banale" Albuminurien handelt. So besteht z.B. beim Plasmocytom das Eiweiß im Harn aus dem Bence-Jones'Eiweißkörper.

Die Arbeiten SCHMIDT's (47) über vergleichende elektrophoretische Serum- und Urinuntersuchungen bei Proteinurien verschiedener Genese stellten immer einen hohen Albuminanteil im Urin fest, unabhängig von der Höhe des Serumalbumingehaltes. Die Globuline im Urin wurden im ganzen als sehr niedrig angegeben, besonders die der α- und β- Fraktionen, die Werte der γ-Globuline lagen dagegen im Verhältnis ziemlich hoch.

Die größten Eiweißverluste durch den Urin treten beim nephrotischen Syndrom auf (SANDKÜHLER und HUGENTOBLER (40)). Die hierbei vorhandenen Proteinurien weisen alle im Serum auch vorhandenen Eiweißfraktionen auf mit starkem Überwiegen der Albumine.

Mit Hilfe elektrophoretischer Studien zogen LONGSWORTH und Mac INNES (28) Vergleiche zwischen Normalserum, Nephroseserum und -urin. Bei der Nephrose wies das Serum die charakteristische Hypalbuminämie und Globulinvermehrung auf. Durch Äther-extraktion konnte bewiesen werden, daß ein großer Teil des β-Globulins aus einem labilen Lipoprotein bestand. Die nephrotischen Uroproteine zeigten in ihrer Zusammensetzung große Ähnlichkeit zum Normalserum.

Bei vielen weiteren Studien der Proteinurie beim nephrotischen Syndrom unterteilten die betreffenden Autoren auf Grund ihrer Ermittlungen die Nierenerkrankungen in zwei Gruppen: a) in Glomerulonephritiden, b) in Nephrosen bzw. Glomerulonephritiden mit vorwiegend nephrotischem Einschlag und ermöglichten somit Vergleiche bzw. Unterschiede zwischen diesen beiden Nierenaffektionen.

Die elektrophoretischen Studien SOULIER's (45) bei glomerulonephritischen Erkrankungen ergaben bei den Seren unterschiedliche und größtenteils uncharakteristische Veränderungen, bei Urineiweißen große Ähnlichkeit zum Eiweißbild eines Normalserums. Bei den Nephrosen fanden sich in den Seren die typischen Eiweißbilder, im Urin waren die Eiweiße hauptsächlich durch die Albumine vertreten; daneben fiel ein relativ hoher γ-Globulinanteil auf, die α-und β-Fraktionen fehlten.

In ähnlicher Weise stellte die Arbeitsgruppe SEITZ, ZIMMER und ALBERTI (42) fest, daß bei chronischen Nephritiden das Uroproteinogramm dem des Serums sehr ähnlich ist. Dagegen fiel im Nephroseurin (im Gegensatz zum Nephroseserum) ein hoher α_1-und niedriger α_2-Globulingehalt auf neben der bekannten dominierenden Albuminausscheidung.

Zu gleichen Ergebnissen führten auch die Untersuchungen MOELLER's und STEGER's (31): Die Proteinurie bei nephritischen Erkrankungen zeigte in ihrer Zusammensetzung ein ähnliches Verhalten wie die Eiweiße

des Serums in etwa gleichem Verhältnis der α_1 : α_2 -Globuline zueinander. Bei der Nephrose fand sich im Serum eine niedrige α_1-Komponente bei charakteristischer hoher α_2-Fraktion, im zugehörigen Urin wieder eine Umkehr mit größerem α_1-anteil.

Übereinstimmende Ergebnisse wiesen weitere elektrophoretische Untersuchungen, durchgeführt von SANDKÜHLER (39) auf: bei mehr glomerulonephritischen Affektionen bietet das Uroproteinogramm ein Abbild des Serumeiweißes, bei vorwiegend nephrotischen Zuständen ist im Urin gerade ein Mangel des im Blute stark vermehrten Globulins in auffälliger Weise vorhanden.

Abweichende Befunde erbrachten die Arbeiten von BOYCE (7) und seine Mitarbeitern: hier besteht bei der Nephritis das Urineiweiß zu 70 % aus Globulinen, bei der Nephrose dagegen übereinstimmend zu den obigen Angaben ein Dominieren der Albumine im Urin.

Die überwiegende Mehrheit der hier aufgeführten Urineiweißanalysen zeigte, daß die Albumine den Hauptanteil der ausgeschiedenen Eiweißkörper stellen, bei der Glomerulonephritis wie auch bei der Nephrose.

Als besonders bedeutungsvoll erwies sich die kombinierte Anwendung von Ultrazentrifugen- und Elektrophorese-untersuchungen, wie sie uns von JAHNKE und SCHOLTAN (23, 24) übermittelt wurden. Da die Bewegung der Eiweißmoleküle bei beiden Verfahren durch verschiedene Kräfte erfolgt, ergänzen sich die Ergebnisse und geben so ein Maximum an physikochemischen Daten über jede Eiweißart.

Eine Gegenüberstellung von Ultrazentrifugen- und elektrophoretischen Untersuchungen (25) - die Elektrophorese läßt im allgemeinen bessere Differenzierungsmöglichkeiten zu - brachte beim Normalserum entsprechende Ergebnisse. Die Dysproteinämien, wie sie mittels der elektrophoretischen Untersuchungen erfaßbar sind mit typischer Hyalbuminämie und hohem α-Globulingehalt ergaben in den Ultrazentrifugendiagrammen dagegen nahezu normale Werte, da die α-Globulinvermehrung hierbei

nicht oder nur sehr geringfügig zum Ausdruck kommt. Elektrophoretisch zeigte sich bei den Harnproteinen neben der auffallenden Albuminkonzentration besonders eine γ-Globulinausscheidung. Die Ultrazentrifugen-untersuchungen ergaben in der Zusammensetzung der Uroproteine eine Verschiebung der Eiweißkörper zu Molekülen mit kleineren Molekulargewichten; während die Sedimentationskonstante der Serum-γ-Globuline 6-7 S betrug, wiesen die γ-Globuline im Urin eine geringere Sedimentationskonstante von nur 3-4 S auf.

Neben der bekannten Hypo- und Dysproteinämie ist das nephrotische Syndrom durch weitere humorale Veränderungen: Hyperlipidämie sowie Vermehrung der Phosphorlipoide und Cholesterine gekennzeichnet.

Ihre Ätiologie ist noch ungeklärt. MARSH und DRABKIN (30) sehen darin eine Transportlipidämie: Fett und Cholesterin werden aus den Depots mobilisiert (um einen Fettmangel auszugleichen und zugleich als Energiequelle zu dienen). Nach neueren Untersuchungen PEZOLD's (34, 35) ist für das Zustandekommen einer Hyperlipidämie - neben der Proteinurie bzw. Hypalbuminämie - ein antilipämischer Faktor verantwortlich.

Eine wertvolle Bereicherung der Kenntnisse über die Zusammensetzung eines Eiweißgemisches bildete die Einführung der Immun-Elektrophorese von GRABAR (18) und seinen Mitarbeitern.

Diese Methode erweitert die elektrophoretische Eiweißanalyse, indem sie eine mehrfache Unterteilung der einzelnen Eiweißfraktionen und ihre Klassifizierung ermöglicht. WILLIAMS und GRABAR (49) stellten mittels immun-elektrophoretischer Eiweißanalysen fest, daß sich die Serumproteine (Normalserum) aus vielen Eiweißunterkomponenten zusammensetzen: vor dem Albumin eine Vorfraktion ϱ, die schneller läuft als das Albumin selbst, im Bereich der Globuline $2\alpha_1$-, $5\alpha_2$-, $4\beta_1$-, $2\beta_2$-Fraktionen sowie die γ-Globuline. Die große Empfindlichkeit dieser Methode und die sich daraus ergebenden Vorteile wurden in weiteren Arbeiten bestätigt (GRABAR und WILLIAMS (16, 17), OUDIN (32, 33) und WUNDERLY (52, 53)).

Auch beim nephrotischen Syndrom wurde die Immun-Elektrophorese als ein neueres Untersuchungsverfahren angewandt, durchgeführt von CLEVE und seinen Mitarbeitern (8): auch immun-elektrophoretisch stellten sich bei der Proteinurie die im Normalserum auch vorhandenen Eiweißfraktionen dar, die Unterschiede waren lediglich gradueller Art. Darüber hinaus dient die Immun-Elektrophorese zur Klärung der Frage der Identität der Eiweißkörper im Normalserum, Nephroseserum sowie der Eiweißkörper im Urin bei Proteinurie. Im Urin wurden immunologisch keine vom Serum (Normal- wie Nephroseserum) abweichenden atypischen Proteine gefunden. Die Analyse der Nephroseseren ergab Unterschiede zum Normalserum, die quantitativer Natur waren (CLEVE und Mitarbeiter (8)).

Während sich die bisherigen Untersuchungen im allgemeinen in klinischen Laboratorien durchführen lassen und sich auf Eiweißanalysen der Urine und Seren beschränken, sind auch auf anderem Wege Versuche angestellt worden, die das Wesen des nephrotischen Syndroms berühren.

So wurden als weitere Untersuchungsverfahren immun-chemische Methoden angewandt zum Zwecke des Identitätsnachweises der Albumine beim nephrotischen Syndrom. GITLIN und JANEWAY (15) untersuchten immun-biologisch das Albumin im Serum, Urin, Ascites- und Ödemflüssigkeit beim kindlichen nephrotischen Syndrom. Dabei ließen sich immun-chemisch keine Abnormitäten der Albumine finden. Das Albumin erwies sich als identisch mit standardisiertem kristallinischen Normalserum-albumin.

Ein wesentlicher Beitrag zur Erforschung des nephrotischen Syndroms wurde durch die Untersuchungen des Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsels beim experimentell reproduzierten nephrotischen Syndrom an Ratten geleistet. DRABKIN und MARSH (11) untersuchten mittels Injektionen von radioaktivem Glycine die Dynamik des Eiweißverlustes durch die Nieren und stellten einen Ersatz durch die Kohlenhydrate fest.

II.

In der Patho-Physiologie des nephrotischen Syndroms stehen sich zwei Auffassungen gegenüber, die hier nur kurz angeschnitten werden sollen.

Die Vertreter der extrarenalen Theorie stellen in den Mittelpunkt des krankhaften Geschehens eine Stoffwechselstörung und sehen in der Nierenerkrankung nur eine sekundäre Beteiligung (WUHRMANN, (50)).

Nach LETTERER (27) liegt nur bei der Nephritis der Ort der eigentlichen Erkrankung in der Niere selbst. Dagegen sieht er in der Nephrose nur die Manifestation einer Allgemeinerkrankung, die als Voraussetzung eine länger bestehende Dysproteinämie verlangt, die zur Kapillarschädigung und somit zu vermehrter Durchlässigkeit für Eiweiße führt.

Die gleiche Ansicht vertreten SANDKÜHLER und HUGENTOBLER (40). Sie sehen ebenfalls bei der Nephrose die Niere nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen.

Wenn auch hierbei eine Störung der Blut-eiweißzusammensetzung in den Vordergrund gestellt wird, so verneint SANDKÜHLER (39) dennoch das Vorhandensein blutfremder (oder blutfremd gewordener) Proteine im Serum, da eine Ausscheidung der im Serum vermehrten Globuline nicht beobachtet wird.

Gegen die Auffassung, daß nur die Glomerulonephritis eine primäre, die Nephrose eine sekundäre Nierenerkrankung darstelle spricht die Tatsache, daß sich auf tierexperimentellem Wege durch ein gleiches Agens - je nach Höhe der Dosis - sowohl eine reine Lipoidnephrose wie auch Glomerulonephritis reproduzieren läßt, beide Erkrankungen demnach ätiologisch verwandt zu sein scheinen. (HEYMANN und LUND (22) und EHRICH, BHAMARAPRAVATI und Mitarbeiter (14)).

Wenn man bedenkt, daß die Glomeruli schon normalerweise bei der Ultrafiltration den Ort der Eiweißdurchlässigkeit darstellen, so ist es naheliegend, bei einer Eiweißausscheidung im Urin ebenfalls die

Glomeruli bzw. glomeruläre Läsionen dafür verantwortlich zu machen. (ADDIS (1), ALLEN (2) und BOYCE und Mitarbeiter (7)).

Wie wir aus Tierversuchen wissen (BAYLISS, KERRIDGE und RUSSEL (5)), ist die intakte Niere mit ihren Glomerulis für Eiweißmoleküle mit niedrigem Molekulargewicht durchgängig. Der Grenzwert für passierbare Eiweißmoleküle liegt bei einem Molekulargewicht von 68 000.

Da die Eiweißausscheidung - bei der Proteinurie des nephrotischen Syndroms - durch die Niere in der Hauptsache die niedermolekularen Albumine betrifft, ist anzunehmen, daß die Eiweißausscheidung in Abhängigkeit zur Molekülgröße und -gewicht steht. (SLATER und KUNKEL (44)).

Wenn durch Veränderungen im Bereich der Glomeruli die Permeabilität für Eiweißmoleküle erhöht wird, so können zunächst die Albumine, die mit ihrem Molekulargewicht von 70 000 dem physiologischen Durchgängigkeitswert am nächsten stehen, die Nierenbarriere passieren.

Im folgenden Versuch von HAMBURGER (19) und seinen Mitarbeitern wurde die Durchlässigkeit für Albumine beim nephrotischen Syndrom sichtbar gemacht: Albumin-infusionen (die mit J 131 markiert waren) zeigten eine sofortige Passage dieses Albumins durch das Nierenfilter in den Urin.

In Ergänzung dieser Untersuchungen lieferten die tierexperimentellen Studien von SELLERS und seinem Arbeitskreis (43) mit Hilfe von markierten Plasmaproteinen (bei Verwendung von Farbstoff T-1824, Evan-s blue) ebenfalls den Nachweis, daß die Urineiweiße aus dem Blute stammen.

CHINARD und seine Mitarbeiter (10) konnten anhand der Clearenceuntersuchungen eine gesteigerte glomeruläre Permeabilität für das Zustandekommen einer Proteinurie verantwortlich machen.

Von der pathologischen Seite her wies EHRICH (12) mittels elektronen-mikroskopischer Untersuchungen bei der Proteinurie durch Aufsplitterung der lamina densa in mehrere Schichten eine Wandverdikkung der Glomerulumschlingen nach. Wenn eine völlige Klärung auch noch nicht vorliegt, ob es sich um eine primäre Wandverdickung handelt und diese die Permeabilitätsstörung herbeiführt oder diese sekundär durch hindurchgetretenes und abgelagertes Eiweiß bedingt ist, so wird die Proteinurie auf jeden Fall (bei der Glomerulonephritis und auch bei der Nephrose) glomerulär und nicht tubulär verursacht.

Die Glomerulonephritis ist durch produktive, die Nephrose durch regressive Veränderungen gekennzeichnet (EHRICH, FORMAN und SEIFER (13)).

Diese Untersuchungen belegen zugleich pathologisch-anatomisch die nephrogene Ursache für das nephrotische Syndrom.

Auch die Schwere der Erkrankung, das Ausmaß der Proteinurie wird in Beziehung gesetzt zum Grad der Schädigung der Glomerulummembran: je stärker die Durchlässigkeitsstörung ist, je massiver ist die Eiweißausscheidung. (ADDIS (1)). Die degenerative Schädigung der Glomerulummembran bei der Nephrose führt sekundär zur Mitbeteiligung des Tubulusapparates (fehlerhafte Rückresorption) und damit zu einem weiteren Ansteigen der Proteinurie. Von LASCH (26) wird eine stärkere Proteinurie ebenfalls als Zeichen einer schwereren Nephropathie gewertet. Auch hinsichtlich der Wiederherstellung (Heilung) ergibt der Befund einer Albuminurie - leichteren Proteinurie eine günstigere Prognose.

Nach der Auffassung HARTMANN's und SCHULZE's (21) gelangen bei geringfügiger Schädigung der Membran fast ausschließlich das niedermolekulare Albumin, als nächst größeres Molekül das γ-Globulin zur Ausscheidung. Erst bei schwerer Permeabilitätsstörung erscheinen die α - und β-Globulinfraktionen wie auch Lipoide im Urin.

SCHRADE und seine Mitarbeiter (48) stellten fest, daß jede stärkere Proteinurie von einer Lipoproteinurie begleitet wird. Eine Lipoproteinurie konnte jedoch nicht von allen Untersuchern nachgewiesen werden. (JAHNKE und SCHOLTAN (24), SLATER und KUNKEL (44)).

So sehen die meisten Untersucher in der Niere die primäre Störung und deuten die humoralen Eiweißveränderungen - Hypoproteinämie, Hypalbuminämie, Hyperglobulinämie wie auch die Hyperlipidämie - als Folge des Eiweißverlustes durch die Nieren.

Wenn auch die verschiedensten Untersuchungen gezeigt haben,

a) daß die Proteinurie nephrogen, d.h. glomerulär bedingt zu sein scheint,
b) daß die Hypoproteinämie und insbesondere die Hypalbuminämie als Resultante aus dem renalen Eiweißverlust anzusehen ist,
c) daß die Uroproteine höchstwahrscheinlich identisch sind mit denen des Serums (Normalserum wie Nephroseserum),

so bleiben dennoch viele Fragen des nephrotischen Syndroms offen und bedürfen der Klärung.

Wichtig ist das Verhalten der Eiweißkörper im Urin. Abgesehen von dem Ausmaß der Eiweißausscheidung überhaupt (Bewertung in %o Esbach) erscheint die prozentuale Zusammensetzung der einzelnen Eiweißfraktionen sicherlich nicht ganz ohne Belang und nicht unwichtig für die weitere Prognose zu sein.

Stellt man in Rechnung, daß die Art der Proteinurie, d.h. die einzelnen ausgeschiedenen Eiweißarten mit ihren Molekulargewichten in gewisser Weise in Beziehung stehen zur Permeabilität, so läßt sich unter diesem Gesichtspunkt mit Sicherheit annehmen, daß eine stärkere Ausscheidung von Globulinen als eine noch ernstere Glomerulumläsion und somit als schwereres Nierenleiden zu deuten ist. Der Nachweis von Lipoproteiden im Urin spricht somit für eine besonders grobe Durchlässigkeitsstörung (es sei denn, ihrer Ausscheidung läge ein Spaltungsvorgang und damit erleichtertes Durchtreten durch das Nierenfilter zugrunde).

Von großem Interesse wie auch von bedeutender Wichtigkeit ist die Frage der Identität der Eiweißkörper im Urin beim nephrotischen Syndrom. Vielleicht ließe sich auf dem Wege einer gesicherten Identität der Uroproteine zu den Serumproteinen, die auch das Vorhandensein von abartigen Eiweißkörpern im Urin und im Serum ausschließt, die Möglichkeit einer gezielten Therapie erschließen.

Eine Therapie mit infundiertem Human-albumin hatte keinen Erfolg gezeitigt (CHINARD und Mitarbeiter (9) und LUETSCHER und Mitarbeiter (29)). Das hinzugeführte Albumin verließ durch das Nierenfilter sofort wieder den Organismus und wurde mit dem Urin ausgeschieden. Die Hypoproteinämie und Hypalbuminämie erhielten somit keine Auffüllung.

Da der Eiweißverlust im Urin hauptsächlichst die niedermolekularen Albumine betrifft, eine Infusion von Albumin sich als zwecklos erwiesen hat, drängt sich die Frage auf: die Hypoproteinämie therapeutisch durch Zufuhr von hochmolekularem Eiweiß (Globulin) beeinflussen zu können. Mit einer solchen Infusion von hochmolekularen Eiweißkörpern, die nicht sogleich die Nierenbarriere überwinden, ließe sich zunächst der Eiweißverlust etwas ausgleichen und der Gesamteiweißgehalt im Serum erhöhen.

Auf Grund ihrer differenzierteren Unterteilung bietet die Anwendung immun-elektrophoretischer Untersuchungsverfahren eine verbesserte Möglichkeit zur Analysierung des Eiweißspektrums. Entgegen der Elektrophorese, die nur eine Fraktionierung der Eiweiße in 5 Fraktionen zuläßt, erlaubt die Immun-Elektrophorese eine feinere Analysierung in viele Untergruppen und scheint daher besonders gut geeignet, die Frage des Auftretens abnormer Eiweißkörper im Serum und im Urin beim nephrotischen Syndrom zu untersuchen.

Mit Hilfe ihrer feineren Differenzierung läßt die Immun-Elektrophorese die Möglichkeit offen, bei wiederholten Untersuchungen von Nephroseserum gegenüber Normalserum sowie der Harnproteine typische Ei-

weißfraktionen immun-elektrophoretisch zu identifizieren, die vielleicht eine besondere Rolle beim nephrotischen Syndrom erkennen ließen.

Eine weitere Frage beim nephrotischen Syndrom ist das Verhalten der Proteinurie und Proteinämie unter der Therapie. Vielleicht läßt sich anhand von Verlaufsuntersuchungen (Elektrophoresen und besonders Immun-Elektrophoresen) von Serum und Urin eine Beeinflussung unter der Medikation ersehen mit besonderer Hinsicht auf die eben erwähnten etwaigen typischen Eiweißfraktionen.

Somit ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Verhalten der Eiweißkörper im Urin, im besonderen ihre prozentuale Zusammensetzung.

2. Die Art der Proteinurie, vermehrte Ausscheidung auch von höhermolekularen Eiweißen in Zusammenhang zur schwereren Nierenschädigung.

3. Nachweis der Identität der Eiweiße mit Hilfe der Immun-Elektrophorese.

4. Die Möglichkeit der Bestimmung (immun-elektrophoretisch) von typischen, charakteristischen Eiweißunterkomponenten.

5. Verhalten der Proteinurie und der Proteinämie unter der Therapie.

III.

Eigene Untersuchungen.

Krankengut.

Untersucht wurden Seren sowie Urine von insgesamt 22 Patienten (1o männlichen und 12 weiblichen, im Alter von 14 bis 58 Jahren) mit nephrotischen Syndromen.

5 Patienten litten an einer chronischen Glomerulonephritis der vasculären Verlaufsform. In 6 Fällen bestand ebenfalls eine chronische Glomerulonephritis, jedoch der vorwiegend nephrotischen Verlaufsform. Weiterhin waren vertreten 1 chronische Pyelonephritis, 1 subchronische Nephritis. Bei den Erkrankungen der übrigen Patienten handelte es sich um sogenannte reine Nephrosen.

Die Patienten boten größtenteils bei mäßiger bis massiver Proteinurie eine ausgesprochene Hypoproteinämie mit typischer Hypalbuminämie, nur sehr wenige Patienten dagegen wiesen keine hervorstechenden Serumanomalien auf. Bei einer Patientin normalisierte sich der Urin- und auch der Serumbefund unter der Therapie.

Von einigen Patienten wurden 1 bis 2-malige Blut- sowie gleichzeitig Urinuntersuchungen vorgenommen. Bei einem Teil der Patienten standen mehrere Seren und Urine zur Verfügung, die eine Art Verlaufsuntersuchung der Erkrankung unter Berücksichtiung der Therapie gestatteten.

Im übrigen sei hier verwiesen auf die Tabellen 1a und 1b sowie auf die Casuistik, die eine kurze Fallübersicht bringen.

Untersuchungsgut.

Für die immun-elektrophoretischen Arbeiten wurden Antiseren vom Pferd und Kaninchen verwendet.

1.) Ein Kaninchen-Anti-Normalhuman-Serum, das nach folgendem Schema nach GRABAR (zit. b. CLEVE und HARTMANN (8)) in eigenem Verfahren gewonnen wurde:

6 Kaninchen wurden mit Normal-Humanserum injiziert. Sie erhielten 3 x wöchentlich (= jeden 2. Tag) eine Injektion dieses Humanserums intravenös in die Ohrvene (je 1 ml) und zwar 3 Wochen lang. Nach einer 1-wöchigen Pause erfolgten wiederum 3 intravenöse Injektionen innerhalb einer Woche. Nach Abschluß von 10 Tagen hatte sich ein Kaninchen-Anti-Humanserum gebildet und das Blut war für immun-elektrophoretische Untersuchungen geeignet. 3 Auffrischinjektionen von je 1 ml Humanserum intravenös, in Abständen von je 3 Wochen verabfolgt, sorgten für Aufrechterhaltung des Antikörpertiters.

2.) stand ein hochtitriges kommerzielles Pferde-Immun-Serum aus dem L. Pasteur-Institut Paris zur Verfügung.

Bei den Versuchen wurde nach folgenden Methoden vorgegangen:

1. Papier-Elektrophorese.

(Methode am hängenden Streifen in der feuchten Kammer nach Durrum (Spinco)).

Auf Filterpapierstreifen, die mit Pufferlösung befeuchtet sind und als Stromleiter wirken, wird mittels eines Stempels das zu untersuchende Proteingemisch aufgetragen. Legt man zu beiden Seiten eine Gleichstromspannung an, so beginnt die Wanderung der Eiweißmoleküle. Die Auftragsmenge beträgt für Serum 0,01 ml, für Urin dagegen 0,03 ml, die Laufzeit beträgt 6 Stunden bei 14 mA konstant. Als Pufferlösung wird ein Natrium-Veronal-puffer benutzt (Amerika-puffer) mit einem pH-Wert von 8,6. Die Färbung erfolgt in Bromphenolblau. Mit Hilfe der Transparenzphotometrie werden die Streifen anhand ihrer unterschiedlichen Farbkonzentration kurvenförmig als Diagramme festgehalten. Die Auswertung erfolgt planimetrisch mit Berechnung der Relativprozente.

Nach der gleichen Methode am hängenden Streifen in der feuchten Kammer lassen sich bei geeigneter anschließender Färbung die an die ein-

zelnen Eiweißfraktionen gebundenen Fettsubstanzen = Lipoproteide erfassen. Hierfür trägt man eine größere Menge an Serum = 0,03 ml auf, um eine bestmöglichste Darstellung der Lipoproteide zu erzielen. Nach 2 1/2 Stunden bei 300 V konstant wird die elektrophoretische Wanderung beendet. Die Fettfärbung geschieht in Ölrot 0. Nach vorangegangener Elution in Essigsäure-Alkohol wird die photometrische Auswertung im Beckmanphotometer vorgenommen.

2. Agar-Elektrophorese.

Um für die Immun-Elektrophoresen, deren Ausführung nur auf Agar möglich ist (vergleiche WUNDERLY und BUSTAMENTE (51)), elektrophoretisch brauchbare Vergleichsmöglichkeiten zu bekommen, wurden von allen Seren und Urinen neben den Papier-Elektrophoresen auch elektrophoretische Untersuchungen auf Agar-Gel durchgeführt.

Im Prinzip handelt es sich um den gleichen Vorgang wie bei der papierelektrophoretischen Auftrennung, aber durch die besonderen Verhältnisse des Agar-Gels kommt es neben einer Elektrophorese zusätzlich zu einer Elektro-endosmose, so daß die γ-Globuline und auch zum größten Teil die β-Globuline hierbei kathodisch wandern, woraus sich teilweise bessere Differenzierungsmöglichkeiten gegenüber der Papier-Elektrophorese ergeben.

Agar-Gelose-Herstellung.

Für die elektrophoretische Auftrennung im Agar-milieu wurde ein fein pulverisierter Agar (der Standard-Nähragar der Fa. Merck-Darmstadt, Nr. 807/500) verwandt.

50 g dieses Agarpulvers werden mit aqua destillata auf 1000 ml aufgefüllt und in einen großen, 2 Liter fassenden Kolben eingefüllt. An dem Gefäßrand wird mit einem Rotstift diese Menge markiert. Man gibt noch etwa 1000 ml aqua destillata hinzu um den Agar auszuwaschen. Unter häufigem Wechseln des aqua destillata's geht der ursprünglich graue Farbton des Agar's in eine weißliche Farbe über. Nach etwa 2-3 Tagen ist der Agar

als gereinigt anzusehen. Mit einer Wasserstrahlpumpe saugt man das überstehende aqua destillata bis zur Markierungslinie ab. Dann wird die Agar-Lösung in einem Wasserbad zum Sieden gebracht und 1000 ml einer ebenfalls in Siedetemperatur befindlichen Veronal-Natrium-Pufferlösung (nach Wunderly-Bustamente) hinzugefügt. Man läßt beide Lösungen sich gut durchmischen und filtriert dann das ganze. Der so hergestellte Agar ist 2,5 %ig.

Methode der Elektrophorese auf Agar. (1/2-Mikromethode).

Als Unterlage für die Elektrophorese auf Agar-Gel dienen Glasplatten (4 x 16 cm), die völlig fettfrei sein müssen. Um ein gutes Haften der Agarschicht auf den Platten zu erreichen, gibt man 1 Tropfen 4%igen Agar's darauf, verreibt diesen gleichmäßig und läßt diese hauchdünne Schicht ca. 5 Minuten im Trockenschrank bei 100° antrocknen. Sobald die Platten abgekühlt sind, legt man sie in eine Schale, deren Boden gleichmäßig mit Agar bedeckt ist. An die Schmalseiten der Glasplatten legt man beiderseits entsprechend breite, mit Pufferlösung getränkte Filterpapierstreifen (die späterhin bei der Elektrophorese eine Verbindung herstellen sollen zwischen den Agarplatten und der Pufferlösung) und fixiert sie leicht an die Agarunterlage an. Die so vorbereiteten Platten werden schnell mit einer inzwischen verflüssigten heißen Agarlösung (2,5 %ig) übergossen. Nach dem Erstarren werden die Platten, welche die Agarschicht tragen, mit einem Skalpell umschnitten und vorsichtig von der Agargrundlage der Schale herausgehoben. Man legt nun diese Platten, deren Agarschicht etwa 3 mm beträgt, über eine Bank und zwar in der Art, daß die Filterpapierstreifen rechtwinklig abgeknickt herunterhängen. Die sich ergebenden Bruchstellen zwischen Agar und Filterpapier werden mit Agar ausgeglichen. In die Mitte der Agarschicht werden quer zur Längsrichtung zwei Löcher gestanzt (5 x 5 mm in einem Abstand von 1/2 cm), die das zu untersuchende Serum bzw. den Urin aufnehmen sollen.

In einem kleinen Röhrchen stellt man sich bei einer Temperatur von 45-50° eine Mischung her von 0,2 ml Serum und 0,3 ml aqua destillata und

gibt 0,5 ml einer auf die gleiche Temperatur abgekühlten Agarlösung hinzu. Von diesem Gemisch füllt man mit einer Pipette jeweils 0,05 ml in die Löcher auf der Platte ein und deckt sie nach Einbringen des Serumgemisches mit Agar rundherum ab.

Will man die Uroproteine elektrophoretisch aufgetrennt darstellen, so stellt man sich eine ähnliche Mischung her von 0,4 ml Urin, 0,1 ml aqua destillata und 0,5 ml Agar, so daß bei einer Einfüllmenge von 0,05 ml in die Löcher 0,02 ml Urin enthalten sind.

Zur Elektrophorese legt man die Platten waagerecht zwischen zwei Wannen, die mit Pufferlösung gefüllt sind und zwar folgendermaßen, daß die Filterpapierstreifen in die Flüssigkeit hineinreichen und so den Strom leiten können. Als Elektroden dienen Platindrähte von der Länge der Elektrodenwannen. Um eine pH-Änderung zu vermeiden, tropft ständig neue Pufferlösung nach. Die elektrophoretische Auftrennung erfolgt bei einer Feldstärke von 100 V konstant und hat nach 4 Stunden eine Trennstrecke von 8-9 cm erreicht. Nach beendeter Auftrennung werden die Platten zur Fixierung in eine 2%ige Essigsäure für einige Stunden gegeben. Danach belegt man die Agarschicht der Platten luftblasenfrei mit Filterpapierstreifen. Nach der Evaporation (Entfernung der Wassermoleküle aus dem Gel sowie der Salze aus der Pufferlösung) löst sich das Filterpapier von selbst ab und weist als Folge dieses Vorganges einen dünnen Agar-Film auf. (Als Pufferlösung wird ein Natriumacetat-Veronal-Puffer nach Wunderly-Bustamente benutzt mit einem pH-Wert von 8,6).

Anschließend werden die Platten der Färbung unterworfen. Die Färbung erfolgt nach der Methode nach Graßmann in Amidoschwarz. Die Färbezeit beläuft sich auf 4 Stunden mit 2 anschließenden je 1-stündigen Nachwäschen in einer Essigsäure-Glycerin-Lösung. Nach Trocknen der Platten läßt sich die Agarschicht als Agar-Film recht gut von der Glasplatte abziehen.

Ebenso wie bei der Papier-Elektrophorese ist hierbei die transparenzphotometrische Schreibung von Elektrophoresediagrammen möglich.

In den Diagrammen trennt man die einzelnen Eiweißfraktionen durch eine Senkrechte voneinander. Die von den einzelnen Fraktionen eingenommenen Areale werden planimetrisch bestimmt und ihre prozentualen Anteile berechnet.

Die Ausführung der Makromethode erfolgt auf größeren Glasplatten (6 x 18 cm), die in gleicher Weise mit einer ca. 3 mm dicken Agarschicht bedeckt werden. Für das aufzutragende Serum (bzw. Urin) werden 2 jeweils spaltförmige Aussparungen ausgestanzt (je etwa 1 cm x 0,3 cm). Die Einfüllmenge des Serums beläuft sich auf 0,025 ml, die des Urins auf 0,04 ml.

Die elektrophoretische Untersuchung erfolgt im Prinzip in gleicher Weise wie bei der 1/2-Mikromethode. Die Makromethode ist lediglich insofern abgewandelt, als die elektrophoretische Auftrennung eine Laufzeit von 5 Stunden benötigt, ferner ist die Färbezeit auf 5 Stunden verlängert.

Auch die Lipotroteide lassen sich agar-elektrophoretisch in gleicher Weise mit entsprechender Färbemethode darstellen. Nur gibt man hierfür im Unterschied zur Eiweißelektrophorese die doppelte Menge an Serum auf. Die Fettfärbung erfolgt wie auf Papier in Ölrot 0 für 4 Stunden im Brutschrank bei 37^{o} mit einer 1-stündigen Nachwäsche in 15 %igem Glycerin.

Von den ebenfalls leicht abziehbaren Fett-agar-filmen werden gleichfalls Lipidogramme transparenzphotometrisch angefertigt und die Werte der beiden Fettfraktionen planimetrisch ausgemessen.

3. Immun - Elektrophorese.

Eine besondere Bedeutung hat die Agar-Elektrophorese durch die immunelektrophoretischen Untersuchungen erlangt.

Die Immun-Elektrophorese ermöglicht eine feinere Analyse der Eiweißkörper. Entgegen der gröberen Elektrophorese zeigt sie uns, daß die Eiweißfraktionen, wie wir sie elektrophoretisch in Albumin, α_1-, α_2-, β-

und γ-Globulin aufgetrennt kennen, nicht homogen sind, sondern aus mehreren Komponenten bestehen, die sich immunologisch als verschiedene Präzipitatlinien darstellen lassen.

Nach OUDIN (33) entspricht die Anzahl antigener Komponente der Anzahl der sichtbaren Präzipitatlinien.

Prinzip der Immun-Elektrophorese.

Die Immun-Elektrophorese stellt eine Kombination dar von Elektrophorese und Präzipitation immunologisch korrespondierender Substanzen. Nachdem ein Proteingemisch elektrophoretisch in einzelne Fraktionen aufgetrennt worden ist, wird längs der Wanderungsrichtung der Eiweiße ein entsprechendes Antiserum (das mit Humanserum immunisiert wurde = Immunserum) zugegeben. An den Berührungsstellen von Antigen und Antiserum entstehen durch gegenseitige Diffusion als Ausdruck einer erfolgten Antigen-Antikörper-reaktion Niederschläge in Form von leicht gekrümmten Präzipitatlinien.

Ausführung der Immun-Elektrophorese.

Nach erfolgter elektrophoretischer Auftrennung der Proteine im Agar-Gel werden längs zur Laufrichtung der Eiweißmoleküle 2 Kanäle in den Agar gestanzt und diese mit Antiserum (Immunserum) beschickt. In einer feuchten Kammer erfolgt die Diffusion von Antigen/Antiserum. Nach 2-3 Tagen ist diese Reaktion = Bildung von sichtbaren Präzipitatlinien abgeschlossen. Überschüssige, d.h. nicht an diesem Vorgang beteiligte Eiweißkörper werden in einem anschließenden Bad von physiologischer Kochsalzlösung unter häufigem Wechseln der Lösung eluiert.

Nach der Evaporation werden die Platten 3 Stunden in Azokarmin gefärbt und 2mal je 1 Stunde in Essigsäure-glycerin-lösung nachgewaschen.

Die Menge des hinzugegebenen Immunserums beläuft sich im allgemeinen auf das 10-fache des Antigens, beträgt also für Serum 0,1, für Urin 0,2 ml 1/2-mikromethodisch durchgeführt, in der Makromethode für Serum

0,25 ml und für Urin 0,4 ml Immunserum.

Sämtliche Urine wurden wegen der im Urin relativ geringen Proteinkonzentration und wegen des Salzgehaltes nach vorheriger Konzentrationsdialyse verarbeitet. Die Einengung des Volumens erfolgte bei einer durchschnittlichen Dauer von 3-4 Tagen gegen Periston N (Bayer)= einer 6%ig Polyvinylpyrrolidonlösung in der Kälte.

IV.

Darstellung und Diskussion der Methodik.

Zur Abbildung gelangen fotographische Wiedergaben von Originalen der genannten Untersuchungen sowie die Originale selbst. Die Fotographien übermitteln aus technischen Gründen keine optimalen Bilder. Da die Haltbarkeit der Agar-Elektrophoresen infolge der unterschiedlichen Qualität des Agars nicht immer gewährleistet war, kann andererseits nicht ganz auf die fotographischen Darstellungen verzichtet werden.

Die elektrophoretische Darstellung der Proteine sowie der Lipoproteide eines Normalserums wird in der Abbildung 1 gezeigt, a) bei Anwendung der Papier-Elektrophorese, b) mit agar-elektrophoretischer Methode. Die folgende kleine Tabelle veranschaulicht die Untersuchungsergebnisse und zwar in getrennten Werten:

Normalserum:	Albumin	Globuline		Lipoproteide
		α_1 α_2 β γ		α β
a) Papier-E.	57	5 10 12 16	(Relativ-%)	30 70
b) Agar-E.	50	3 14 15 18		35 65

Aus dieser Tabelle wird bei der agar-elektrophoretischen Auftrennung eine niedrigere Albuminkonzentration ersichtlich, während die Globulinfraktionen, mit Ausnahme der α_1-Globuline höhere Konzentrationen aufweisen als bei der entsprechenden Papier-Elektrophorese. Die Lipoproteide, einmal mit 30/70 gegenüber 35/65 variieren um 5%.

Da die elektrophoretische Beweglichkeit der Proteine neben anderen Faktoren sehr abhängig ist von dem Widerstand des Trägers - Filterpapier als festes Trägermedium setzt der elektrophoretischen Wanderung einen bestimmten Widerstand entgegen-, stellen die genannten beiden Methoden 2 verschiedene Untersuchungsverfahren dar. Infolge ihrer verschiedenen Bedingungen, Papier einerseits und Agar-Gel andererseits als Trägermilieu ergeben sich abweichende Untersuchungsergebnisse.

Im Gegensatz zur Papier-Elektrophorese, die sich als Standarduntersuchung bewährt hat und in den klinischen Laboratorien angewendet wird - sie läßt sich einfach und bequem durchführen - stellt die Elektrophorese auf Agar-Gel (wenn auch die besonderen Verhältnisse, Elektrophorese und Elektroendosmose besonders günstige Auftrennungsmöglichkeiten verheißen) keine routinemäßig auszuführende Methode dar. Sie ist sehr zeitraubend, ihre Ausführung bringt gewisse Umständlichkeiten mit sich (wie Agar-Gelose-zubereitung) und sie ist auch sehr empfindlich gegen Außenweltsfaktoren wie Temperatur und Feuchtigkeit und ist somit nur experimentellen Untersuchungen vorbehalten. (Vergleiche PEZOLD und THOMAS (36)).

Einen Vergleich zwischen verschiedenen Agar-Elektrophoresen (ausgeführt in der Makro-, 1/2-Mikro- und Mikromethode) gibt die nächste Abbildung Nr. 2 und zeigt damit die Vorzüge bzw. Nachteile der einzelnen Methoden.

Die Mikromethode erlaubt Untersuchungen mit kleinsten Mengen von Serum und Urin. Als weiterer Vorzug gilt die im Gegensatz zur Makro- und 1/2-Mikromethode relativ kurze Versuchsdauer. Es ergeben sich aber unseres Erachtens zu kleine Elektrophorese-diagramme, die eine genaue Auswertung doch in Frage setzen. Recht gut sind sie dagegen geeignet für Voruntersuchungen, z.B. zur Feststellung von groben Eiweißveränderungen. (Die Mikromethode wurde ausgeführt nach der von SCHEIDEGGER (46) angegebenen Weise).

Die Makro- und die 1/2-Mikromethode zeigen im Unterschied zur Mikromethode viel schönere und genauere elektrophoretische Auftrennungsmöglichkeiten.

Hauptsächlichst die Ausführung in der Makromethode zeitigt gute Ergebnisse, da sie aber doch eine wesentlich größere Menge an Material verlangt, sowohl an Immunserum als auch an Patientenserum und -urin, wurden die Untersuchungen nur teilweise in der Makromethode, zum anderen Teil 1/2-mikromethodisch ausgeführt.

Eine Gegenüberstellung von immun-elektrophoretischen Untersuchungen, wiederum in der Makro-, 1/2-Mikro- und Mikromethode ausgeführt, gelangt in der 3. Abbildung zur Darstellung, wobei, wie erwähnt, in der fotographischen Wiedergabe die einzelnen Präzipitatlinien nicht so gut zur Darstellung kommen.

Die Makromethode zeigt eine besonders schöne immun-elektrophoretische Serumanalyse. Aus Gründen, wie sie oben dargelegt wurden, gelangt ein Teil der elektrophoretischen Versuche in der 1/2-Mikromethode zur Anwendung.

Die Mikromethode ergibt unseres Erachtens eine nicht ausreichend genaue Darstellung der Präzipitatlinien. Eine exaktere Differenzierung der einzelnen Proteinfraktionen und deren einzelnen Linien ist nicht möglich, sie gestattet, wie schon erwähnt, eine nur grobe Orientierung. Dagegen erweist sie sich infolge ihrer geringen Verbrauchsmengen von Immunserum sehr nützlich zu Vorversuchen, um das ideale Konzentrationsverhältnis Antigen/Antiserum auszutesten. Es hat sich nämlich als zweckmäßig erwiesen, in Vorversuchen mit verschiedenen Konzentrationsverhältnissen des Antigens/Antiserums vor Beginn der eigentlichen immun-elektrophoretischen Arbeiten jedes Antiserum (Immunserum) gegen ein Normalserum auszutesten, um das Maximum an optimalen Bedingungen (Verhältnis Antigen/Antiserum) festzustellen. In Anlehnung an die Arbeiten SCHEIDEGGER's (46) wurden in einer Reihe von Experimenten mikromethodisch in abgestuften Konzentrationsverhältnissen das Antigen/Antiserum gegeneinander abgewogen: im Antigenüberschuß tritt als 1. Linie das γ-Globulin auf, im Maximum des Antiserumüberschusses bleibt als einzige Linie die des Albumins erhalten, = als Ausdruck der Löslichkeit des spezifischen Präzipitates im Antigenüberschuß wie auch umgekehrt in einem Überschuß von Antikörpern. Das optimale Verhältnis - von WUHRMANN (52) als equivalence zone bezeichnet - bei Anwendung des Pferde-Immunserums betrug 1 : 10; hierbei kommen die meisten Präzipitatlinien zur Darstellung.

Wie erwähnt hat die Immun-Elektrophorese den Beweis erbracht, daß die einzelnen Eiweißfraktionen - Albumin, α_1-, α_2-, β- und γ-Globulin - inhomogen sind und aus mehreren Unterkomponenten bestehen.

Die Makromethode illustriert besonders gut das immun-elektrophoretische Verhalten: so sieht man beim Normalserum zunächst auf der linken Seite die gerundete Präzipitatlinie der Albumine. Eine Vorfraktion ϱ wird nicht beobachtet. Als nächste Fraktionen folgen die (von den Globulinen am schnellsten wandernden) α-Globuline, die 8 Präzipitatlinien aufweisen, von denen 3 den α_1- und 5 Linien den α_2-Globulinen angehören. Im Bereich der β-Globuline finden sich 2 β_1- und 3 β_2-Präzipitate. Abschließend (auf der rechten Seite) erstreckt sich die langausgezogene flache Präzipitationslinie der γ-Globuline. Im ganzen gelangen 15 Präzipitatlinien zur Darstellung und da jede Linie für sich eine Eiweißkomponente interprätiert, so sind in diesem Normalserum 15 Eiweißfraktionen vorhanden. Dieses Ergebnis der immun-elektrophoretischen Untersuchungen erweitert die einfache Elektrophorese, die nur eine Differenzierung der Eiweißkörper in 5 Fraktionen zuläßt.

Bei Verwendung der selbst hergestellten Kaninchen-Immun-Seren ergaben die immun-elektrophoretischen Untersuchungen keine einheitlichen Bilder bei den 6 verschiedenen Antiseren. Die Anzahl der bei der serologischen Reaktion gebildeten Präzipitatlinien der 6 verschiedenen Seren war recht unterschiedlich als eine Bestätigung für das individuelle Verhalten der Kaninchen gegenüber der Bildung von Antikörpern gegen mensch liches Serum. Bei einem der Kaninchen-antisera gelangte im Bereich der Albumine gar keine Präzipitatlinie zur Darstellung. Im ganzen gesehen war daher das immun-elektrophoretische Ergebnis mit den Kaninchenantiseren nicht sehr befriedigend.

Wie die Abbildung 4 zeigt, wird bei der immun-elektrophoretischen Untersuchung bei Gebrauch eines Kaninchen-antiserums kein optimales Ergebnis erreicht. Es gelangen nur sehr wenige Linien (im ganzen 6 Präzipitatlinien) zur Darstellung, im Bereich der Albumine = 1, α_1- = 1, α_2- = 1, β- = 2 und γ-Globuline = 1 Linie.

Auf Grund dieser Untersuchungen kann man wohl behaupten, daß es zweckmäßig ist, allgemein ein hochtitriges kommerzielles Immunserum (Pferdeserum) zu benutzen, um mit diesem optimale Bilder zu erreichen und somit brauchbare Vergleiche zu anderen Untersuchern zu gewinnen.

Zugleich möchten wir betonen, daß selbst bei den kommerziellen hochtitrigen Pferde-Immunseren gewisse Chargenunterschiede bestehen. So war das hier zuerst benutzte Pferde-Antiserum im ganzen gesehen viel besser, während das 2. Serum (aus dem gleichen Institut) nicht ganz so maximale Abbildungen zeigte, d.h. Präzipitatlinien, die sich besonders im Bereich der Albumine auswirkten.

Aus den soeben dargestellten eigenen methodischen Untersuchungen ergeben sich somit folgende Schlußfolgerungen:

1. Die Mikromethode hat sich in der Hauptsache nützlich erwiesen zur Austestung.
2. Die Makromethode ist besonders gut geeignet zur Beurteilung der Präzipitationslinien.
3. Die Verwendung eines standardisierten Pferde-Immunserums (für Vergleiche mit anderen Untersuchergruppen) ist der Benutzung eines selbst hergestellten Kaninchen-Immunserums vorzuziehen.
4. Es werden Chargenunterschiede auch dieses kommerziellen Pferde-Immunserums beobachtet.

V.

Eigene Ergebnisse.

Sämtliche Patienten finden sich in den Tabellen 1a und 1b getrennt in 2 Gruppen aufgeführt. In der Tabelle 1a wird über Patienten mit vorwiegend 1-2maligen Untersuchungen berichtet, während die Tabelle 1b einen kurzen Überblick über Patienten mit Verlaufsuntersuchungen gestattet. Beide Tabellen enthalten die für die Nephropathien charakteristischen klinischen Daten. Weitere Hinweise sind der Casuistik zu entnehmen.

Die Tabellen 2a und 2b bringen die papier- und agar-elektrophoretischen Untersuchungsergebnisse aus Proteino- und Lipidogrammen, ebenfalls in zweckmäßiger Unterteilung in 2 Gruppen (entsprechend der Tabellen 1a und 1b). Die erste faßt in der Hauptsache wiederum 1-2malige Untersuchungen zusammen, die zweite gibt jeweils in einer Reihe von Versuchen eine Beobachtung des Verlaufs der Erkrankung bei den jeweiligen Patienten.

Die elektrophoretischen Urin- und Serum-Eiweißanalysen einer Nephrose (Pat. VI, 1) werden in der Abbildung 5 dargestellt. Der Urin stellt mit 12‰ (Esbach) eine massive Proteinurie dar. Es finden sich im Urin alle im Serum auch vorhandenen Eiweißfraktionen vertreten: ein auffallend hoher Albumingipfel mit 71 %, die α-Globuline sind deutlich in 2 Fraktionen, in α_1- und α_2-Globuline voneinander getrennt mit einem größeren α_2-anteil. Die γ-zacke ist nicht sehr bedeutend, dagegen fällt eine relativ große β-Fraktion von 14 resp. 16 % auf.

Bei einem Serum-gesamt-eiweißgehalt von 5,0g%, also einer noch mäßigen Hypoproteinämie handelt es sich bei diesem Patienten um ein Serumeiweißbild, das in seiner prozentualen Verteilung nur geringfügig von der Norm abweicht. Es läßt sich hier nicht der für die Nephropathien typische und charakteristische Serum-eiweißbefund einer Dysproteinämie mit hervorstechender Hypalbuminämie erheben.

Bei den Lipoproteiden findet sich dagegen mit einem Wert von 18% der α-Lipoproteide ebenfalls eine noch mäßige Abweichung von der Norm mit einer Verschiebung der Relationen zugunsten der β-Lipoproteide.

Ganz anders liegen die Verhältnisse im folgenden Fall (Abbildung 6, Pat. II, 2).
In diesem Nephroseurin (mit einer Eiweißausscheidung von 7 ‰ Esbach) fällt wiederum ein hoher Albumingehalt auf, daneben findet sich aber auch eine beträchtliche Globulinausscheidung von papier-elektrophoretisch 45 und agar-elektrophoretisch 35 %. Von den Globulinen sind die α-Fraktionen, die hier im Gegensatz zum vorigen Patienten als einheitliche Bande imponieren, mit 18% am stärksten vertreten. Die Werte der β-Globuline betragen bei beiden Methoden 13 %. Die γ-Globuline werden bei der Papier-Elektrophorese mit 14% vertreten, während sie agar-elektrophoretisch nur schwach zum Vorschein kommen.

Während das Serum-eiweißbild bei dem vorigen Fall keine charakteristischen Auffälligkeiten zeigte, finden sich hier mit aller Deutlichkeit die Zeichen einer Dysproteinämie: die Albumine sind stark vermindert (30%), die Globuline, besonders die α_2- und β-Fraktionen stark vermehrt. Trotz dieser vorhandenen Dysproteinämie liegt der Gesamteiweißgehalt des Serums mit 6,1g% noch an der unteren Grenze des Normalen. Die Lipoproteide, bei beiden Methoden mit 5/95 % erfaßt, weisen eine starke Vermehrung der β-Lipoproteide auf.

Weitere Untersuchungsergebnisse von Patienten, bei denen vorwiegend 1-2malige Untersuchungen vorgenommen werden konnten, sind in der Tabelle 2a enthalten.

Mit Ausnahme von einigen Patienten (deren Seren keine typischen Abweichungen zeigen) lassen sich aus dieser Tabelle die Charakteristika eines nephropathischen Serum-eiweiß-befundes erheben: eine Hypo- und Dysproteinämie, eine Verschiebung des Albumin/Globulin-quotienten zugunsten der Globuline mit der typischen Hypalbuminämie bei Verdopp-

lung-Verdreifachung der α_2-Werte, einer mäßigen β-Globulinvermehrung, einer sich in normalen Grenzen haltenden γ-Globulinkonzentration mit teilweise leichter Abweichung (Vermehrung-Verminderung).

Im Urin sind die Eiweißausscheidungen zum Teil sehr gewichtig, zum Teil weniger erheblich. Mitunter lassen sich auch massive Proteinurien finden, bei denen die Seren in ihrem Gesamt-eiweißgehalt relativ wenig von der Norm abweichen. Im Urin sind, wie schon bei den Abbildungen beschrieben, neben den Albuminen alle übrigen im Serum vorkommenden Eiweißanteile zu finden bei sehr starkem Überwiegen der Albumine, die 45-75% des ausgeschiedenen Eiweißes beanspruchen. Von den Globulinen sind sowohl die α-Fraktionen (meist sehr deutlich in α_1- und α_2- aufgetrennt) wie auch die β- und γ-Fraktionen deutlich ausgeprägt vorhanden. Ein bevorzugt zur Ausscheidung gelangtes Globulin läßt sich aus dieser Tabelle nicht eruieren.

Die nächsten, in der Tabelle 2b aufgeführten Patienten konnten den Verlauf ihres Nierenleidens über einige Wochen hinweg demonstrieren.

Bei den beiden erst- und des zu vorletzt genannten Patienten bestanden eine chronische Glomerulonephritis mit überwiegend nephrotischer Komponente, bei den übrigen Patienten handelte es sich um reine Nephrosen.

Zusammengefaßt ist zu sagen, daß sämtliche Seren hier durchweg eine Verminderung des Gesamt-eiweißgehaltes bis zu 3,13g%, also Bilder ausgesprochener Hypoproteinämien mit charakteristischen Hypalbuminämien aufweisen. Besonders bei dem zweitgenannten Patienten sind die Albuminprozente erschreckend geringgradig, sie betragen hier teilweise mit nur 15 % 1/4 des normalen Albuminanteiles. Während die α_1-Globuline von den dysproteinämischen Veränderungen so gut wie gar nicht berührt werden, sind die α_2-Globuline excessiv vermehrt. Ihre Werte erreichen in einigen Fällen etwa die Hälfte der gesamten Eiweißkörper im Serum. Parallel zur α_2-Vermehrung geht in den meisten Fällen auch eine Erhöhung der β-Globulinkonzentrationen einher. Die γ-Glo-

buline verhalten sich wiederum nicht ausgesprochen typisch: wir sehen sie normal, vermehrt und vermindert.

Mittels der Methode der Papier-Elektrophorese sind bei einigen Seren die β-Globuline sehr deutlich als 2 Bande voneinander abgesetzt, in eine β_1- und β_2-Unterfraktion mit einem viel größeren β_2-Globulinanteil, während diese Spaltung agar-elektrophoretisch nicht zum Ausdruck kommt. In 2 Fällen weist die α_2-Fraktion die Andeutung einer Zweiteilung auf, die sowohl in der Papier- wie auch Agar-Elektrophorese sichtbar wird.

Im Urin haben die Eiweißausscheidungen bei diesen Patienten größtenteils ganz beträchtliche Formen angenommen. Ihre Werte betragen maximal 24 ‰ Esbach. Wir sehen bei diesen Eiweißausscheidungen die Albumine wieder in der höchsten Konzentration vertreten, die α-Globuline z. T. als einheitliche Fraktion, z. T. unterschieden in α_1- und α_2-Globuline, die β-Globulinzacke ebenfalls deutlich und die γ-Globuline teilweise recht beachtlich, bei 2 Patienten nur wenig ausgeprägt vorhanden.

Abschließend läßt sich anhand dieser Tabelle sagen, daß die Proteinurien beim nephrotischen Syndrom alle im Serum vorkommenden Eiweißfraktionen beinhalten und neben einer dominierenden Albuminausscheidung auch eine sehr deutliche Globulinurie aufweisen.

Die beiden folgenden Abbildungen 7 und 8 mögen mit ihren elektrophoretischen Darstellungen (Papier- wie auch Agar-Elektrophorese) 2 Verlaufsfälle demonstrieren und das eben Gesagte (der Tabelle 2b) bildlich unterstreichen.

Das Verhalten der Proteinurie und des humoralen Eiweißbildes bei einer 15-jährigen Nephrose-patientin wird in der Abbildung 7 illustriert. (Pat. XII, 1-3).

Das 1. Serum (bei insgesamt 4,1 g% Eiweiß) weist ein für das nephrotische Syndrom typisches Eiweißspektrum auf: die Albumine sind mit 37% erheblich vermindert, die α_2-Globuline dagegen stark vermehrt, eben-

falls die β-Globuline, die papier-elektrophoretisch sogar 2 Fraktionen aufweisen (β_1 = 3%, β_2 = 16%), die γ-Globuline sind an den Veränderungen prozentual nicht betroffen.

Das Lipoproteinogramm ergibt eine mäßige Zunahme der β-Lipoproteide.

Anfänglich wies die Patientin eine Proteinurie von 14 ‰ (Esbach) auf. Der hier zur 1. Untersuchung gelangte Urin hatte einen Eiweißgehalt von 12 ‰. Mit 68% überragen die Albumine sämtliche anderen Fraktionen, von denen die α-Globuline ebenfalls einen relativ breiten Raum einnehmen. Die β-Globulinausscheidung erweist sich dagegen mit 6 bzw. 7% als minimal und die γ-Globuline gelangen mit 3 bzw. 1% nur ganz schwach zur Darstellung.

Die nächste Urinuntersuchung (Nr. 2) (10 Tage später) weist mit 6 ‰ gegenüber dem 1. Urin eine deutlich verringerte Eiweißausscheidung auf. Elektrophoretisch sind die Albumine in ihren prozentualen Anteilen unverändert. Bei den Globulinen zeigt sich eine Änderung ihrer Relationen mit einer Abnahme der α-Fraktionen von 23 auf 14% bei gleichzeitiger Zunahme der β-Globuline von 6 auf 14%. Im Serum lassen sich noch keine nennenswerten Veränderungen im Vergleich zur 1. Elektrophorese finden.

Unter konsequent durchgeführter Therapie wurde eine weitgehende Besserung (Rückgang der Ödeme, Blutdrucksenkung) erreicht.

Der 3. Urin bestätigt mit 2 ‰ eine zunehmende Besserung der Proteinurie. In der prozentualen Zusammensetzung der Harnproteine kommt dabei ein ganz minimaler Anstieg der Albumine auf 72% zum Ausdruck. Die von Anfang an sehr minimalen agar-elektrophoretisch kaum faßbaren γ-Globulinausscheidungen erfuhren in den 3 untersuchten Urinen kaum eine Veränderung ihrer prozentualen Größenverhältnisse.

Im Serum wird gleichfalls eine weitgehende Normalisierung der Eiweißverhältnisse erreicht. Mit einem Anstieg von anfangs 4,1g% auf 7,0 g%

zeigt sich parallel dazu eine Erhöhung der Albumine, die mit 54 bzw. 55 % einen nahezu normalen Wert darstellen. Die anfängliche Dysproteinämie, wobei neben der Hypalbuminämie eine starke α_2-Globulinvermehrung imponierte, verlor sich ebenfalls. Es liegt im Endergebnis das Bild eines fast normalen Serum-eiweißspektrums vor uns, lediglich die β-Globuline (β_1=2, β_2= 16 %) drücken ein Abweichen von der Norm aus. Spätere Urinuntersuchungen zeigten dann negative Eiweißbefunde.

Der Verlauf einer chronischen Glomerulonephritis mit vorwiegend nephrotischer Komponente gelangt in der Abbildung 8 sehr einprägsam zur Darstellung. (Pat. XXII, 1-4). Gleich bei der 1. Serumuntersuchung äußern sich die charakteristischen Zeichen des nephrotischen Syndroms in einer starken Hypoproteinämie (4,7 g%), Hypalbuminämie und einer Vermehrung der Globuline, wobei hauptsächlich die excessive Zunahme der α_2-Globuline auffällt. Die β-Globuline sind mäßig erhöht, die Werte der γ-Globuline dagegen prozentual wenig verändert. Im Lipidogramm fällt eine starke β-Lipoproteinfraktion auf.

Bei einem Eiweißverlust im Urin von 12 ‰ (Esbach) ist die Globulinbeteiligung mit 62 Relativprozenten gegenüber der Albuminausscheidung sehr beachtlich, wobei besonders die α_1-Fraktion mit 20 % auffällt.

Trotz Einleitung einer entsprechenden Therapie sind die folgenden Urin- und Serumuntersuchungen im ganzen nur wenig verändert im Vergleich zur ersteren.

So zeigen zwar der 2. Urin eine Zunahme der Albuminanteile auf 52 %, das entsprechende 2. Serum aber nur geringfügige Verschiebungen der prozentualen Werte. Die Eiweißausscheidung selbst war um ein Geringes zurückgegangen. Bei den nächsten elektrophoretischen Untersuchungen finden sich die Seren gegenüber den vorigen Untersuchungen so gut wie gar nicht verändert, ebenfalls die Urine, wenn man von einer ganz minimalen Zunahme der Globulinausscheidung (bei fast unveränderter

Eiweißausscheidung) absieht: das Uroproteinogramm wird beherrscht von den Albuminen, daneben besteht wiederum eine bemerkenswerte Globulinbeteiligung von rund 50%.

(Die hier aufgezählten Serum- und Urinuntersuchungen wurden in einem Abstand von etwa 4 - 5 Wochen durchgeführt).

Neben dem charakteristisch formierten Eiweißbild des nephrotischen Syndroms findet sich eine Veränderung der Lipid- und Lipoproteinwerte im Serum: die Gesamtlipide, Phosphorlipoide und auch Cholesterine sind stark erhöht (s. Tabellen 1a und 1b). Die Analyse der Lipoproteide in α- und β-Fraktionen (s. Tabellen 2a und 2b), die sich normalerweise in einem Verhältnis von 25-35% zu 75-65% bewegen, ergibt in den meisten Fällen eine recht erhebliche Verschiebung zugunsten der β-Lipoproteide auf Kosten der α-Lipoproteide.

In gleicher Weise wie die Seren wurden auch die Urine mit den genannten Untersuchungsmethoden der Papier- und auch der Agar-Elektrophorese auf das Vorhandensein von Fettfraktionen elektrophoretisch untersucht.

Bei einigen Urinen zeigten sich "angedeutet" Fettfraktionen vorhanden, die aber zu minimal waren um eine Aussage darüber zuzulassen. Bei diesen Urinen handelte es sich um Nephroseurine mit besonders hohem Esbach-eiweißgehalt und besonders starker Globulinausscheidung. Hier erwies sich die Methode der Elektrophorese auf Agar-gel viel empfindlicher.

Die kombinierte Anwendung von elektrophoretischen und immun-elektrophoretischen Untersuchungen ermöglicht eine optimale Differenzierung der einzelnen Eiweißkörper. Wie eingangs erwähnt hat die Immun-Elektrophorese den Beweis erbracht (s. Analyse des Normalserums), daß die einzelnen Eiweißfraktionen - Albumin, α_1-, α_2-, β- und γ-Globulin - inhomogen sind und aus mehreren Unterkomponenten bestehen.

Von sämtlichen vorhandenen Patientenseren und -urinen wurden immunelektrophoretische Untersuchungen durchgeführt. Die Interpretation der

immun-elektrophoretischen Eiweißanalysen wurde nach den bisherigen Erfahrungen versucht auszulegen (der Seren und Urine des nephrotischen Syndroms im Vergleich zur Immun-Elektrophorese eines Normalserums und die Gegenüberstellung der Immun-Elektrophorese zur Elektrophorese auf Agar-gel).

Die immun-elektrophoretischen Untersuchungen von Urinen sowie Seren werden in den nun folgenden Abbildungen demonstriert.

Die Abbildung 9 stellt die immun-elektrophoretische Eiweißanalyse einer Nephrose dar. (Pat. VII, 1). Das Serum ist auf der oberen Hälfte des immun-elektrophoretischen Bildes, der Urin auf der unteren Hälfte aufgetrennt). - Das Serum zeigt linksseitig wieder als 1. Präzipitatlinie die der Albumine, die im Gegensatz zum Normalserum etwas feiner gezeichnet ist und einen geringeren Radius hat. Es folgen die α-Globuline, deren Präzipitatlinien teilweise etwas unscharf sind und den α_1-Fraktionen entsprechen, während die α_2- und auch die β-Globulinpräzipitate (besonders die β_1-Globuline) scharfe Konturen aufweisen. Den Abschluß bildet wieder die gestreckte γ-Globulinlinie.

Im Urin finden sich die Albumine gegenüber den Serumalbuminen in einer stärkeren und breiter geschwungenen Präzipitatlinie als Ausdruck einer starken Albuminurie (wie sie auch in der Elektrophorese mit über 70 % der gesamten ausgeschiedenen Urineiweiße sichtbar wird). Während die Urin-Elektrophorese die α-Globuline als einheitliche Fraktion darstellt, werden sie immun-elektrophoretisch deutlich in α_1- und α_2-Fraktionen unterschieden. Als nächste Proteinfraktionen folgen die β- und γ-Uroglobuline.

Die Immun-Elektrophorese, diesmal eines Patienten mit einer chronischen Glomerulonephritis wird in der nächsten Abbildung Nr. 10 gezeigt. (Pat. XVI, 1).

Dieses Serum-eiweißbild, das in seiner prozentualen Zusammensetzung nur geringfügig von einem normalen Eiweißspektrum abweicht, zeigt auch immun-elektrophoretisch ein kaum vom Normalen abweichendes

Verhalten: die Albumine werden (entsprechend ihrem Gehalt mit 52 Relativ-Prozent) in einer kräftig ausgezogenen Präzipitatlinie mit breit geschwungenem Radius dargestellt. Bei den Globulinen finden sich 2 α_1-, 4 α_2-, 2 β_1- und 2 β_2-Fraktionen sowie die langgestreckte γ-Linie.

Der Urin gibt gleichfalls in einer betonten und langausgezogenen Linie die Anwesenheit einer stark vertretenen Albuminfraktion wieder. Daneben sind die Globuline, hauptsächlich die α-Globuline mit 2 α_1-, 2 α_2- sowie je 1 β_1- und β_2-komponente und einer betonten γ-Fraktion immun-elektrophoretisch ebenfalls sehr deutlich ausgeprägt.

Bei der nun folgenden Abbildung 11 handelt es sich ebenfalls um eine chronische Glomerulonephritis (der vasculären Form). (Pat. XIV, 2).

In diesem Serum werden die Albumine (mit ihrem stark verringerten Gehalt: 34 Relativprozent) in einer nur zarten Präzipitationslinie mit verschmälertem Radius dargestellt. Die Globuline dagegen (besonders die α_2-Fraktionen) weisen kräftig gezeichnete Linien auf. Eine Ausnahme machen die α_1-Globuline, die gleichfalls nur als zarte Linien angedeutet vorhanden sind.

Im Urin (mit einem Esbach-wert von 8 ‰) sind sämtliche Präzipitate in sehr deutlich gefällten Linien sichtbar. Die Anwesenheit einer stark vertretenen Albuminfraktion wird durch eine kräftig gezeichnete Präzipitationslinie dokumentiert. Daneben bilden sich die Globuline immun-elektrophoretisch auch sehr deutlich ab in Form von 3 α_1-, 4 α_2-, 3 β-Präzipitaten sowie der γ-Linie.

Auf weiteren Bildern (in der Abbildung 12) wird der Verlauf eines nephrotischen Syndroms immun-elektrophoretisch anschaulich gemacht. (Pat. XXI, 1-3). Hierbei handelt es sich um Eiweißanalysen einer Patientin mit einer Nephrose. Die einzelnen Untersuchungen - Urine und der dazugehörigen Seren - erfolgen jeweils in einem Zeitabstand von etwa 4 Wochen.

Gleich im 1. Serum kommt die Hypoproteinämie des nephrotischen Syndroms als feinere und teilweise spärlichere Linienzeichnung (im Vergleich zum Normalserum) zum Ausdruck. Die Albumine präsentieren sich in einer radiär verkleinerten Linie, die Präzipitate der α_1- sowie der γ-Globuline gelangen immun-elektrophoretisch nur angedeutet zur Darstellung, dagegen sind die α_2- sowie die β-Globuline deutlich ausgebildet.

In den beiden nächsten Eiweißspektren wird die Hypalbuminämie immun-elektrophoretisch durch eine noch spärlichere Linienführung demonstriert, von den Globulinen gewinnen die α_2- und β-Linien entsprechend ihrem zunehmenden Relativprozentgehalt an Stärke.

Die jeweils dazugehörigen Urine zeigen im Vergleich zum Nephroseserum die Anwesentheit eines relativ großen Eiweißgehaltes an.

Während im 1. Urin der Albuminanteil mit einem deutlich geschwungenen Präzipitat sich gegenüber den Globulinen ($3\alpha_1$-, $1\alpha_2$- sowie 1 β-Linie) dominierend verhält, wird in den beiden folgenden Urinen durch eine stärkere Anzahl von Präzipitatlinien im Globulinbereich auch immun-elektrophoretisch eine beträchtliche Proteinurie bzw. Globulinurie aufgedeckt. Es finden sich ganz besonders schön ausgebildete Präzipitate, die sich gleichermaßen auf die Bereiche der Albumine wie auch der Globuline erstrecken. Linksseitig zeigen sich die Albumine in Form einer gerundeten Linie. Auf die α-Globuline entfallen 6 Präzipitatlinien, von denen 3 den α_1- und 3 den α_2-Fraktionen angehören. Die β_1- sind durch 2, die β_2-Globuline durch 1 Präzipitat vertreten. Den Abschluß der immun-elektrophoretischen Auftrennung bildet rechtsseitig wieder die Linie der γ-Globuline.

In Erweiterung dieser immun-elektrophoretischen Untersuchungen wurde bei einigen Patienten-urinen der Versuch derart abgewandelt, indem die Urine in einer Verdünnungsreihe immun-elektrophoretisch dargestellt wurden.

In der nun folgenden Abbildung Nr. 13 wird der Urin in verschiedenen Verdünnungen elektrophoretisch wie immun-elektrophoretisch aufgetrennt demonstriert. Es handelt sich hierbei um einen Nephroseurin mit 14‰ (Esbach) bzw. 5,0 g% Eiweiß.

Der 1. unverdünnte Urin ergibt eine deutliche immun-elektrophoretische Auftrennung der Eiweiße in mehrere Unterfraktionen: neben den Albuminen $2\alpha_1$-, $3\alpha_2$-, $2\beta_1$- und $1\beta_2$-Präzipitat sowie die langausgezogene γ-Linie.

In der Verdünnung 1 : 2 gelangen nicht mehr alle der im unverdünnten Urin vorhandenen Präzipitate zur Ausbildung, jedoch die dargestellten Präzipitationslinien erscheinen scharf gezeichnet.

Bei weiterer Verdünnung werden die γ-Globuline gar nicht mehr ausgebildet, die übrigen Linien sind unscharf und verschleiert dargestellt. Bei der letzten Urinverdünnung im Verhältnis 1 : 9 bleiben als einzige Präzipitate die der Albumine sowie 1 Präzipitationslinie im Bereich der β-Globuline übrig.

Als Ergänzung dieses Verdünnungsversuches wurden umgekehrt in stärkeren Urineinengungen und damit steigenden Eiweißkonzentrationen Immun-Elektrophoresen ausgeführt, (Abbildung 14).

In dieser Abbildung kommen immer jeweils 2 Urine zur Gegenüberstellung, einmal in der eingangs erwähnten üblichen Einengung (mit Berechnung des Eiweiß-g%-gehaltes) und in einer stärkeren Konzentration, welche der g%-Eiweißmenge des Urins des Verdünnungsversuches in etwa entspricht bzw. übersteigt.

Fall a): Der Urin Nr. 1 (mit 1 g% Eiweiß) weist nur wenige Präzipitate auf: 1 Linie im Bereich der Albumine, $2\alpha_1$- und 1β-Linie, die γ-Globuline nur zart angedeutet. Bei steigender Eiweißkonzentrierung auf 5,5 g% gelangen die γ-Globuline deutlicher zur Ausbildung.

Im Fall b) wird auch die Immun-Elektrophorese des Urins in der üblichen Einengung zuerst dargestellt: bei 1,5 g% Eiweiß gelangen neben den

Albuminen 1 α_1-, 1 α_2-, 1 β- und die γ-Linie zur Ausbildung. Der gleiche Urin mit einer Konzentrierung auf 7,0 g% Eiweiß weist daneben noch eine β-Fraktionslinie mehr auf, außerdem ist die γ-Linie deutlicher ausgeprägt.

Der Urin im Fall c) zeigt immun-elektrophoretisch bei 1,0 g% Eiweiß 1 Präzipitationslinie der Albumine, 1 der α_1-, 1 der α_2- und 1 der β-Fraktionen. Bei 4,0 g% Eiweiß werden noch 1 β-Globulinlinie mehr sowie die γ-Globuline auspräzipitiert.

Wie diese Abbildungen zeigen, sind im stärker konzentrierten Urin die β-Globuline als 2 Fraktionen vertreten, die γ-Globuline dargestellt bzw. deutlicher ausgeprägt. Obwohl die konzentrierten Harne (mit 5,5 - 7,0 - 4,0 g%) ungefähr dem unverdünnten Urin im Verdünnungsversuch (Abbildung 13) bezüglich des Eiweißgehaltes entsprechen, wird trotz Eiweißkonzentrierung immun-elektrophoretisch kaum ein ausgeprägteres Bild erreicht, d.h. es treten nicht wesentlich mehr Präzipitationslinien als Ausdruck zahlreicher vorhandener Eiweißfraktionen auf.

VI.

Diskussion der Ergebnisse.

Die Urinuntersuchungen beim nephrotischen Syndrom zeigen in meist sehr hohen Esbach-werten schwere Eiweißverluste durch den Urin an mit größtenteils starker Beteiligung der Globuline neben den Albuminen.

Eine besonders massive Proteinurie mit erheblicher Globulinausscheidung findet sich bei den Nephrosen einschließlich der Glomerulonephritiden mit nephrotischem Einschlag. (In einem Fall beträgt die Globulinausscheidung bis zu 68 %). Die glomerulonephritischen Proteinurien zeigen einmal mit einem Eiweißgehalt im Urin um 10 ‰ eine ganz beachtliche, in anderen Fällen bis um 2 ‰ Eiweiß im Urin eine nicht sehr erhebliche Nierendurchlässigkeit an. Trotzdem weisen diese Urineiweißspektren erhebliche Globulinausscheidungen auf, die mit rund 50 % den Albuminausscheidungen ebenbürtig sind.

Beim Vergleich der Proteinurien bei den Nephrosen einerseits und den Glomerulonephritiden (einschließlich der Pyelonephritis und subchronischer Nephritis) andererseits ergeben sich (abgesehen von der Höhe der ausgeschiedenen Eiweißmenge) hinsichtlich der prozentualen Beteiligung der Globulinausscheidungen keine nennenswerten Unterschiede.

Von Wichtigkeit erscheint das Verhältnis der einzelnen ausgeschiedenen Eiweißkörper untereinander, besonders im Hinblick auf die im Serum vorliegenden nephropathischen Veränderungen, der Hypalbuminämie und der gerade excessiv vermehrten α_2- und β-Globuline.

Wie schon wiederholt betont, liegt im Urin immer ein Dominieren der Albumine beim nephrotischen Syndrom vor. Daneben ist aber auch der Globulinanteil im Urin in den meisten Fällen nicht unerheblich. Davon bestreiten im Durchschnitt die α-Globuline den Hauptanteil mit Werten um rund 20 %, während sich die β- mit um 15 % und die γ-Globuline mit etwa 12 % beteiligen. Die α-Globulinausscheidung, das Verhältnis der α_1- und α_2-Fraktionen zueinander gewinnt ebenfalls großes Interes-

se. (Leider konnten nicht in allen Urinen die α_1- von den α_2-komponenten elektrophoretisch getrennt werden).

Bei den sogenannten reinen Nephrosen wird eine höhere α_2-Ausscheidung beobachtet, die das 1 1/2- bis 3-fache der α_1-Globuline beträgt, (mit Ausnahme eines Patienten, der in allen Urinportionen höhere α_1- als α_2-anteile aufweist). Die Glomerulonephritiden mit vorwiegend nephrotischem Einschlag zeigen ein unterschiedliches Verhalten der α_1- und α_2-Fraktionen (im Urin) zueinander: teilweise überragen die α_2-Globuline, in einem Fall sind die α_1- und α_2-Fraktionen prozentual gleichwertig vorhanden, in den meisten Urinportionen überwiegen die α_1-komponenten. Während sich die Nephrosen und die Glomerulonephritiden mit nephrotischer Komponente bezüglich ihrer beiden α-Fraktionen im Urin nicht einheitlich verhalten, zeigen die Glomerulonephritiden eindeutig eine stärkere α_1-Globulinausscheidung auf. Eine Umkehr der α_1-/α_2-Größenverhältnisse der nephropathischen Seren findet sich also hauptsächlich im Urin der Glomerulonephritiden.

Zusammenfassend ergibt der Befund der elektrophoretischen Urineiweißanalysen beim nephrotischen Syndrom (abgesehen von den immer überragenden Albuminzacken) bezüglich der verschiedenen Globulinfraktionen keine einheitlichen Bilder.

Die durchgeführten Eiweißanalysen der Seren zeigen die beim nephrotischen Syndrom schon genannten charakteristischen Eiweißveränderungen an in Form von Hypalbuminämien bei gleichzeitigen Globulinvermehrungen, die hauptsächlichst die α_2- und β-Globuline betreffen. Die Nephrosen zeichnen sich durch besonders schwere Hypoproteinämien aus, während die Glomerulonephritiden nicht in allen Fällen pathologische Werte des Gesamt-serum-eiweißgehaltes aufweisen. Trotzdem unterliegen auch die Glomerulonephritiden den genannten humoralen Eiweißverschiebungen.

Auch hinsichtlich der Hyperlipidämie, die beide Nierenaffektionen betrifft, läßt sich ein direkt unterschiedliches Verhalten der α- und

β-Lipoproteide bei den Nephrosen einerseits und den Glomerulonephritiden andererseits nicht eruieren.

Die Gegenüberstellung von Urin- und Serum-eiweißbildern bietet interessante Vergleichsmöglichkeiten. Es zeigt sich hier eine auffällige Diskrepanz: gegenüber der im Serum vorliegenden Verhältnisse mit der beträchtlichen Albuminverminderung herrschen im Urin die Albumine vor. Während im Serum die Globuline erheblich vermehrt sind, steht die Globulinausscheidung im Urin im Verhältnis zur Albuminausscheidung zurück. Auch das im Serum charakteristische Bild der α_1- und α_2-Globuline (mit der enormen Vermehrung der α_2-Fraktion) bleibt im Urineiweißspektrum aus, die Urin -α_1 - und -α_2 -Globuline zeigen zum größten Teil ein wechselndes und uneinheitliches Verhalten, nur im Urin der Glomerulonephritiden ist eine Umkehr des Serum -α_1-/α_2-Verhältnisses sichtbar: die α_1-Fraktion ist (wenn auch nur geringgradig) stärker vorhanden als die α_2-Globulinfraktion.

Im ganzen gesehen ähnelt das Elektrophorese-diagramm der Uroproteine beim nephrotischen Syndrom eher dem eines normalen Eiweißbildes.

Eine Ergänzung dieser Ergebnisse beim nephrotischen Syndrom vermittelten die immun-elektrophoretischen Untersuchungen. Auch hierbei erweist sich eine Gegenüberstellung von Normalserum, Patientenserum und -urin als sehr wichtig und deckt gewisse Unterschiede auf.

Die Immun-Elektrophorese des Normalserums zeigt sich in einer wie gestochenen Präzipitatliniendarstellung mit ganz präziser Linienführung. Lediglich am Kopf der Albumine ist eine Art Schleierbildung zu sehen, die sich aus einem Antigenüberschuß erklären läßt.

Bei den Seren des nephrotischen Syndroms dagegen tritt eine Verschleierung im Bereich der Globuline auf (besonders der α_2 - und β-Globuline), die dem erhöhten Globulingehalt im Serum entspricht und immunelektrophoretisch als Überschußphänomen zum Ausdruck kommt.

Entsprechend dem Eiweißverlust weist das nephrotische Serum in einigen Fällen nur spärliche Präzipitatlinien auf als Zeichen der Hypoproteinämie. Ebenfalls findet sich keine Schleierbildung im Bereich der Albumine, die in einigen Seren sogar nur ganz zart angedeutet sind. Einer Hypalbuminämie mit verschmälerter Basis (wie sie elektrophoretisch sichtbar wird) entspricht immun-elektrophoretisch der verkleinerte Radius der Albuminpräzipitate.

Bei den meisten Nephroseseren fällt eine Präzipitatlinie auf, die sich von den β-Globulinen bis zur α_1-Fraktion hinzieht und etwas verwaschen gezeichnet ist. Diese Linie entspricht den β-Lipoproteiden. Die nicht so scharfe Darstellung der Linie läßt sich in Zusammenhang bringen mit der Hyperlipidämie. Im Normalserum tritt diese Präzipitatlinie nur als ganz feine Zeichnung auf.

Die immun-elektrophoretischen Serumanalysen beim nephrotischen Syndrom zeigen im Vergleich zum Normalserum Unterschiede auf, die in keiner Weise einheitlich sind und das nephropathische Serum immun-elektrophoretisch nicht typisieren lassen. Die Unterschiede bestehen vielmehr (entsprechend dem Eiweißgehalt überhaupt und den prozentualen Anteilen) einmal in verstärkter, ein anderes Mal in verringerter (oder fehlender) Ausbildung von Präzipitatlinien, die normalen Serumproteinfraktionen entsprechen.

Die immun-elektrophoretischen Studien der Urine sind ebenfalls sehr aufschlußreich. In den Urinen ist größtenteils (im Gegensatz zum Nephroseserum) eine schöne deutliche Ausbildung der Albuminpräzipitate auffällig. Daneben werden die übrigen Eiweißfraktionen entsprechend ihrem Gehalt und Vorhandensein immun-elektrophoretisch dargestellt. Es lassen sich auch hierin keine für das nephrotische Syndrom typischen Urinbefunde immun-elektrophoretisch erheben.

Bei einigen Eiweißanalysen tritt auch immun-elektrophoretisch die Diskrepanz zwischen Serum- und Urinbild deutlich zutage: die Serumalbuminfraktion stellt sich in einer zarten und in ihrem Radius schmale-

ren Linie dar, während die Serumglobuline als Zeichen ihrer Vermehrung eine Schleierbildung verursachen. Dagegen kommt es im Urin im Bereich der Albumine (gegenüber den Globulinen) zu einer besonders deutlichen Ausprägung der Präzipitate.

Die Zusammenfassung der immun-elektrophoretischen Eiweißuntersuchungen beim nephrotischen Syndrom erlaubt folgende Darlegung: in den Seren finden sich Abweichungen zum Normalserum, die den quantitativen Veränderungen (Hypo- und Dysproteinämie) entsprechen, es lassen sich aber keineswegs feststehende verwertbare Daten der nephrotischen Seren ablesen, denn die Veränderungen sind (wie dargestellt) zu unterschiedlich. Die Urinbefunde sind ebenfalls in ihrer Gesamtheit sehr verschieden und zeigen kein einheitliches immun-elektrophoretisches Verhalten.

Weiterhin lassen sich im Nephroseserum und auch im Urin keine anderen Eiweißfraktionen bestimmen, die nicht in normalen Seren auch enthalten sind. Vergleichsuntersuchungen (Serum/Urin) zeigen keine Antigendarstellungen, die einen Rückschluß auf atypische Eiweißkörper zulassen: das Vorhandensein von abartigen Eiweißkomponenten ist somit auszuschließen.

Damit bestätigen die Immun-Elektrophoresen die Identität der Urineiweiße zu den Serumeiweißen (Normalserum wie Nephroseserum) und gleichzeitig die Identität der Eiweiße des Nephroseserums zu denen des Normalserums und negieren das Vorhandensein anormaler Eiweißkörper beim nephrotischen Syndrom.

Eine besondere Beachtung verdienen die Erkenntnisse, die aus den Verlaufsuntersuchungen gewonnen wurden und geben Anlaß zur Diskussion über Zusammenhänge der Proteinurie und Proteinämie und zur Frage der Nierenerkrankung überhaupt.

Bei einer Patientin war eine Beobachtung der Erkrankung (Nephrose) bis zur Wiederherstellung möglich. (Fall Nr. XII). Die anfänglich

durchgeführten Eiweißanalysen auf der Höhe des krankhaften Prozesses deckten die für das nephrotische Syndrom charakteristischen Urin- und Serumveränderungen auf. Unter der Therapie fand bei Abnahme der Eiweißausscheidung im Urin eine Zunahme der Serumeiweiße statt mit spezieller Vermehrung der Albumine und eine Angleichung des dysproteinämischen Eiweißbildes zur Norm hin. Die Untersuchungen (Elektrophoresen) lassen bei dieser Patientin besonders gut die enge Beziehung: Urineiweiß und Verhalten der Serumeiweiße erkennen bei Besserung der Proteinurie. Die Immun-Elektrophoresen bekräftigen diese Befunde, sie geben aber trotz ihrer feineren Differenzierung keine weiteren Anhaltspunkte für das Vorliegen bestimmter und sich unter der Behandlung und Besserung spezifisch verhaltender Eiweißkörper.

Eine Abhängigkeit des Serumeiweißes von der Stärke der Proteinurie läßt sich aus diesem Casus ableiten: in dem Maße wie die Proteinurie abnimmt, gewinnt das Serum mehr an Eiweiß, insbesondere an Albumin.

Die anderen der in den Tabellen 1b und 2b aufgeführten Patienten zeigen jedoch teilweise ein sehr schweres und stationäres Krankheitsbild. Urine mit hoher Eiweißausscheidung und schwere Hypoproteinämien und Hypalbuminämien belegen auch laborchemisch die ernste Situation des krankhaften Geschehens.

Trotz umfassender Therapie (s. Tabellen und Casuistik) lassen sich im wesentlichen die nephropathischen Symptome, die Eiweißausscheidungen im Urin und die Serumeiweißverhältnisse nicht beeinflussen. Weder die elektrophoretischen Analysen noch die Immun-Elektrophoresen geben eine Änderung des Eiweißbildes unter der Medikation zu erkennen: sämtliche Seren und Urine zeigen in ihrem Verhalten eine gewisse Konstanz. Umso erwähnenswerter ist daher die Tatsache, daß bei einer Patientin (Fall Nr. IX) (bei Versagen jeglicher therapeutischer Maßnahmen) es späterhin nach einer Operation zu einer spontanen Besserung kam ohne Therapie. Wenn auch diese Besserung nur vorübergehender

Natur war, so ist eine solche doch immerhin in den Bereich des Möglichen zu ziehen.

Gerade in den Verlaufsuntersuchungen weisen die Urine dieser Patientin hohe Eiweißausscheidungen auf mit ebenfalls stärkerer Globulinbeteiligung im Urin.

Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse der Urine berechtigen zu der Annahme: daß eine höhere Globulinausscheidung in Zusammenhang mit der Schwere des Nierenleidens stattfindet, sowohl bei der Nephrose wie auch bei der Glomerulonephritis. Ein klarer Zusammenhang zwischen besonders hoher Globulinausscheidung und der Stärke der Eiweißausscheidung selbst (in %o Esbach) läßt sich jedoch nicht immer erkennen, da doch in einem Fall die Glomerulonephritis bei nur 2 %o Eiweiß im Urin eine Beteiligung der Globuline von 50 % aufweist.

Ein anderes Beispiel für das unabhängige Verhalten von Stärke der Eiweiß- und Globulinausscheidung dokumentiert der schon besprochene Nephrose-fall (Pat. Nr. XII), (Tab. 2b): wie schon beschrieben, wird hier unter der Therapie ein Rückgang der Proteinurie erreicht bei elektrophoretisch etwa gleichbleibender prozentualer Verteilung der Albumine und Globuline. Eine selektive Abnahme der Globuline allein bei Rückgang der Eiweißausscheidung konnte (auch immun-elektrophoretisch) nicht gefunden werden, sondern sie erstreckte sich gleichmäßig auf alle Eiweißkörper.

Fernerhin lassen die Untersuchungsergebnisse eine weitere Folgerung zu: Die Schwere der Proteinurie, insbesondere der Grad der Globulinurie (als Ausdruck einer schwereren Form der Nierenerkrankung) berechtigt zu der Annahme, daß die Prognose bei leichteren Proteinurien eine durchaus günstigere ist und die Chancen der Heilung eher gegeben sind, während ein Erfolg bei den schwereren Proteinurien dagegen sehr fraglich erscheint. Diese Erkenntnisse bringen eine schwere Globulinurie in Verbindung mit einer schweren Nierenstörung.

Interessante Rückschlüsse lassen sich aus den Ergebnissen der beiden unseres Wissens erstmalig angewandten immun-elektrophoretischen Urin-Verdünnungs- und Konzentrationsversuche ziehen.

Im 1. Versuch (Abbildung Nr. 13) wird bei anfangs 5,0 g% Eiweiß durch zunehmende Verdünnung das immun-elektrophoretische Bild verständlicherweise schwächer ausgeprägt, d. h. die Präzipitationslinien verschwinden bis auf die der Albumine und einer β-Linie völlig.

Im umgekehrten Verfahren wurde versucht, die immun-elektrophoretische Darstellung eines Urins mit niedrigem Eiweißgehalt durch ansteigende Eiweiß-konzentration (ausgedrückt in g% Eiweiß) zu verbessern.

Im Konzentrationsversuch (siehe Abbildung Nr. 14) wurden die Urine stark eingeengt und erlangten Werte, die dem Ausgangswert des Urins im Verdünnungsversuch entsprachen: Trotz Konzentrierung der Urine ließen sich im Vergleich zum nicht konzentrierten Urin nicht wesentlich mehr Präzipitationslinien darstellen.

Daraus läßt sich folgern, daß immun-elektrophoretisch auch die Eiweißqualität trotz Konzentrierung nicht verändert erfaßt werden konnte.

Von Wichtigkeit erscheint noch einmal die Diskussion der Frage: Abhängigkeit Serum- / Urineiweiß, wie sie auch durch die elektrophoretischen und immun-elektrophoretischen Untersuchungen labor-technisch belegt werden konnte.

Gerade der Nephrose-fall Nr. XII demonstriert eine Abhängigkeit Serum- /Urineiweißbild: Bei Besserung der Proteinurie ist eine Wiederherstellung der Serumeiweißverhältnisse zur Norm hin zu erkennen.

Umgekehrt auf die anderen Fälle übertragen (= bei unbeeinflußbarem Krankheitsgeschehen) läßt sich der Zustand der schweren und gleichbleibenden proteinämischen Störungen verstehen in Verbindung mit der Abhängigkeit des Serumeiweißbefundes vom Urinbefund und macht auch

gleichzeitig die Erfolgslosigkeit von therapeutischen Albumin-infusionen plausibel.

Infolge der gleichbleibenden Nierenstörung bleiben die Serumeiweißveränderungen ebenfalls unverändert pathologisch bestehen. Damit wird gleichzeitig die Frage der Ursache der proteinämischen Veränderungen angeschnitten und die Theorie gefestigt, daß die Eiweißkörper des Blutes durch die kranke Niere ausgeschieden werden und die Veränderungen im Serumeiweiß sich als Folgeerscheinungen dieser Permeabilitätsstörungen gestalten.

Wir schließen uns daher der Ansicht an, daß es sich beim nephrotischen Syndrom demzufolge um eine Erkrankung der Nieren handelt, die sich in einer erhöhten Durchlässigkeit für Eiweißmoleküle äußert, die eine Proteinurie zur Folge hat und dadurch eine Hypoproteinämie verursacht mit auffallender Hypalbuminämie, da die Serumalbumine infolge ihres geringeren Molekulargewichtes am ehesten nierendurchgängig werden. Die Schwere des Nierenleidens steht nach den hier ermittelten Ergebnissen in einem Zusammenhang mit der Größe der Albumin- und insbesondere der Globulinausscheidungen im Urin.

Zusammengefaßt konnten also folgende Ergebnisse erzielt werden:

1. Die Eiweißausscheidungen im Urin betreffen alle im Serum auch vorhandenen Proteine, mit einem Überwiegen der Albumine.

   Neben den immer dominierenden Albuminanteilen ist die prozentuale Zusammensetzung der Globuline von prognostischer Bedeutung. Dabei ergibt die Projektion eine im Durchschnitt höhere α-Globulinausscheidung gegenüber den β- und γ-Globulinen. Gerade die γ-Globuline sind überraschenderweise trotz ihres relativ geringen Molekulargewichts gegenüber den α- und β-Fraktionen nicht stärker vertreten.
   Die vermehrte Ausscheidung von höhermolekularen Eiweißen in Zusammenhang zur schwereren Nierenschädigung läßt sich anhand der Untersuchungen durchaus bejahen.

Neben den massiven Proteinurien bestätigen besonders die schweren Globulinausscheidungen das schwere Nierenleiden.

2. Mit Hilfe der Immun-Elektrophoresen wurde der Identitätsnachweis der Eiweiße beim nephrotischen Syndrom im Vergleich vom Serum zum Urin erbracht, die Existenz abartiger Proteine im Serum und im Urin kann - zumindest auf Grund der hier durchgeführten Methoden - als unwahrscheinlich gelten.

   Mittels immun-elektrophoretischer Untersuchungen gelang es nicht über die bekannten Eiweißveränderungen hinaus ein für das nephrotische Syndrom typisches Eiweißverhalten zu ermitteln, da die Veränderungen keine einheitlichen Bilder ergaben.

3. Im nephropathischen Serum-eiweißbild werden (wie bekannt) rein quantitative Veränderungen im Vergleich zum Normalserum gefunden, die sich in einer Hypoproteinämie, Hypalbuminämie und relativer Globulinvermehrung äußern. Wenn es unter der Medikation (z. B. von ACTH, Cortisonen) gelingt, (hier in einem Fall) eine Besserung des Nierenleidens zu erzielen: so nimmt die Permeabilitätsstörung ab, d.h. die Eiweißausscheidung im Urin wird geringer und hört ganz auf. Dementsprechend nimmt der Serumeiweißgehalt zu und das Serumeiweißbild normalisiert sich.

VII.

Zusammenfassung.

Es wurden 22 Patienten mit nephrotischen Syndromen untersucht. Von einigen Patienten wurden 1-2malige Eiweißanalysen ausgeführt, bei einem Teil der Patienten war eine Beobachtung des Verlaufs unter der Therapie möglich.

Die Untersuchungen umfaßten:

a) Elektrophoresen von Proteinen und Lipoproteiden im Serum und im Urin (Papier- sowie Agar-Elektrophoresen).

b) Immun-Elektrophoresen.
Die immun-elektrophoretischen Untersuchungen bei Verwendung eines selbst hergestellten Kaninchen-antihuman-normalserums erbrachten keine optimalen Darstellungen, so daß für die weiteren Immun-Elektrophoresen ein kommerzielles Pferde-antihumanserum verwandt wurde.

A. Die methodischen Untersuchungen ergaben folgendes:

1. Die Immun-Elektrophorese ausgeführt in der Mikromethode ergab hauptsächlichst eine Eignung zur Austestung (Verhältnis Antigens/Antiserum).

2. Die Makromethode erwies sich dagegen sehr gut geeignet zur Bewertung und Beurteilung eines Eiweißspektrums.

3. Vorzuziehen ist ein standardisiertes Pferde-Immunserum gegenüber der Verwendung eines selbst hergestellten Kaninchen-Immunserums.

4. Bei Gebrauch des Pferde-Immunserums wurden Chargenunterschiede festgestellt.

B. Die klinischen Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

1. Im Serum wurde eine Hypoproteinämie, Hypalbuminämie sowie eine Globulinvermehrung mit besonderer Zunahme der α_2- und β-Fraktio-

nen ermittelt, bei den Lipoproteiden eine Verschiebung der α- und β-anteile zugunsten der β-Lipoide. Die Proteinurie wies alle auch im Serum vorhandenen Eiweißfraktionen auf mit einem immer überwiegenden Albuminanteil. Die Globulinurie war in den meisten Fällen auch recht erheblich. Ein typisches und konstantes Verhalten der einzelnen Globuline zueinander ließ sich nicht erkennen.
Das Vorhandensein von Lipoproteiden im Urin konnte nicht einwandfrei nachgewiesen werden.

Eine Diskrepanz zwischen Serum- und Urin-Eiweißbild trat deutlich zutage: Hypalbuminämie und Hyperglobulinämie und im Harn eine stärkere Albumin- als Globulinurie.

2. Die Verlaufsuntersuchungen konnten demonstrieren, daß der Eiweißgehalt im Serum in Abhängigkeit zur Größe der Proteinurie stand: bei Rückgang der Proteinurie = Anstieg des Serumeiweißgehaltes, dagegen bei unbeeinflußbarem Eiweißverlust durch die Nieren = keine Besserung der Hypoproteinämie.

Während diese bisher genannten Ergebnisse eine Bestätigung der seit längerem bekannten Befunde und als solche Nebenbefunde der Arbeit darstellen, enthalten die folgenden Punkte neue eigene wesentliche Befunde:

3. Die Immun-Elektrophoresen bestätigten, daß beim Nephroseserum im Vergleich zum Normalserum lediglich quantitative Unterschiede bestehen, die sich immun-elektrophoretisch als verringerte - verstärkte Präzipitatbildungen darstellten. So zeigten sich die Albumine entsprechend der Hypalbuminämie in zarterer und im Radius verkürzter Präzipitatbildung, während die Globuline besonders im α_2- und β-Bereich stärker auspräzipitierten.

4. Die Urin-Immun-Elektrophoresen zeigten entsprechend ihrem Eiweißgehalt und ihrer qualitativen Beschaffenheit das Vorhandensein von Eiweißfraktionen und deren Untergruppen in Form einiger we-

niger - mehrerer Präzipitationslinien an. Ein gleichmäßig typisches Verhalten mit immer wiederkehrenden Präzipitaten, d.h. spezifischen Untergruppen war nicht zu eruieren.

5. Ebenfalls konnten mit den hier durchgeführten Untersuchungen im Urin keine Proteine nachgewiesen werden, die nicht auch im Normalserum zu finden waren, die Serum- und die Uroproteine erwiesen sich identisch mit denen eines Normalserums.

6. Im Verdünnungsversuch wurde die immun-elektrophoretische Darstellung bis auf 2 Präzipitate ausgelöscht. Dagegen gelangten umgekehrt im Konzentrationsversuch nicht entsprechend mehr Präzipitate zur Ausbildung, d.h. trotz Eiweiß-konzentrierung konnte eine wesentliche Veränderung in der Beschaffenheit des betreffenden Eiweißspektrums nicht nachgewiesen werden.

VIII.

Literaturverzeichnis.

1 ADDIS, T.: "Glomerular Nephritis - diagnosis and treatment". New York, The Macmillon company 1949.

2 ALLEN, A.C.: "The Clinicopathologic Meaning of the Nephrotic Syndrome". Amer.J.Med., 1955, 18, 277.

3 BARNETT, H.L. und EDER, H.A.: "The Nephrotic Syndrome" J.Chron. Diseases, 1957, 5, 108.

4 BARNETT, H.L., FORMAN, C.W. und LAUSON, H.L.: "The Nephrotic Syndrome in Children". Advances Pediatr. (N.Y.), 1952, 5, 53.

5 BAYLISS, L.E., KERRIDGE, P.M.T. und RUSSELL, D.S.: "The excretion of protein by the mammalian kidney". J.Physiol. (London), 1933, 77, 386.

6 BELL, E.T.: "A clinical and pathological study of subacute and chronic glomerulonephritis, including lipoid nephrosis". Amer.J.Path., 1938, 14, 691.

7 BOYCE, W.H., GARVEY, F.K. und NORFLEET, jr. Ch.M.: "Proteins and other biocolloids of urine in health and in calculous disease". J.Clin.Invest. (N.Y.), 1954, 33, 1287.

8 CLEWE, H., HARTMANN, F. und RITTER, R.: "Immun-elektrophoretische und immun-chemische Untersuchungen beim nephrotischen Syndrom". Dtsch.Arch.klin.Med., 1957, 204, 393.

9 CHINARD, F.P., LAUSON, H.D., EDER, H.A. und GREIF, R.L.: "Plasma volume changes following the administration of Albumin to patients with the nephrotic Syndrome". J.Clin.Invest. (N.Y.), 1954, 33, 629.

10 CHINARD, F.P., LAUSON, H.D., EDER, H.A., GREIF, R.L. und HILLER, A.: "A study of the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome". J.Clin.Invest. (N.Y.), 1954, 33, 621.

11 DRABKIN, D. und MARSH, J.: "Metabolic Channeling in experimental nephrosis - protein and carbohydrate metabolism".
J. Biol. Chem. (Baltimore), 1955, 212, 623.

12 EHRICH, W. E.: "Übersichten: Nephritis und Nephrose beim Menschen und im Experiment".
Klin. Wschr., 1957, 23, 1149.

13 EHRICH, W. E., FORMAN, C. W. und SEIFER, J.: Diffuse glomerular nephritis and lipid nephrosis".
Arch. Path. (Chicago), 1952, 54, 463.

14 EHRICH, W. E., SHARMA, G. P., RAJON, R. A., BHAMARAPRAVATI, N. und SEIFER, J.: "Identity of renal lesion in rats treated with antikidney serum".
Fed. Proc. (Washington), 1956, 15, 514.

15 GITLIN, D. und JANEWAY, Ch.: "An Immunchemical Study of the Albumins of serum, urine, ascitic fluid and edema fluid in the nephrotic syndrome".
J. Clin. Invest., (N. Y.), 1952, 31, 223.

16 GRABAR, P.: "Etude de mélanges des protéines par analyse électrophorétique et immunoélektrophorétique en milieu gélifié".
Proc. III, Intern. Congr. Biochem. Brüssel, 1955, 37.

17 GRABAR, P. und WILLIAMS, C. A.: "Méthode permettant l'étude conjugée des proprietés élektrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Applikation au sérum sanguin."
Biochim. biophysica acta, (N. Y.), 1953, 10, 193.

18 GRABAR, P. und WILLIAMS, C. A.: "Méthode immuno-élektrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques".
Biochim. biophysica acta, (N. Y.), 1955, 17, 67.

19 HAMBURGER, J., COURSAGET, J., RICHET, G. und NORDMANN, R.: "Elimination urinaire des albumines marquée par l'iode radioaktif (J 131)".
Bull. Soc. méd. Paris, 1952, 1178.

20 HAMERAN, D. und HATCH, F. T.: "Urinary Levels of Mucoprotein Components in Normal Male Subjects".
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., (N. Y.), 1955, 89, 279.

21 HARTMANN, F. und SCHULZE, G.: "Eiweiß- und Lipoidveränderungen im Serum bei Nierenerkrankungen".
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1952, 58, 300.

22 HEYMANN, W. und LUND, H. Z.: "Nephrotic Syndrome in Rats".
J. Pediatr. (S. Louis), 1951, 7, 691.

23 JAHNKE, K. und SCHOLTAN, W.: "Klinische Ultrazentrifugen-Untersuchungen".
Zschr. exper. Med., 1953, 122, 39.

24 JAHNKE, K. und SCHOLTAN, W.: "Zum Mechanismus der Proteinurie".
Dtsch. Arch. klin. Med., 1954, 200, 821.

25 JAHNKE, K. und SCHOLTAN, W.: "Ergebnisse klinischer Ultrazentrifugen-Untersuchungen".
Dtsch. med. Wschr., 1954, 17, 673.

26 LASCH, F.: "Frage der Proteinurie und ihre differentialdiagnostische Bedeutung".
Schweiz. med. Wschr., 1953, 7, 153.

27 LETTERER, E.: "Über Nephritis und Nephrose".
Medizinische, Stuttgart, 1952, 16, 511.

28 LONGSWORTH, L. G. und MAC INNES, D. A.: "An Elektrophoretic study of nephrotic sera and urine".
J. Exper. Med. (N. Y.), 1940, 71, 77.

29 LUETSCHER, jr., J. A., HALE, A. D. und KREMER, V. L.: "Treatment of nephrosis with concentrated human serum albumin".
J. Clin. Invest., (N. Y.), 1949, 28, 700.

30 MARSH, J. und DRABKIN, D.: "Metabolic Channeling in Experimental Nephrosis, Lipide Metabolism".
J. Biol. Chem. (Baltimore), 1955, 212, 633.

31 MOELLER, J. und STEGER, J.: "Eiweißausscheidung bei Nephrose".
Zschr. klin. Med. (Berlin), 1955, 153, 205.

32 OUDIN, J.: "L'analyse immunochimique du sérum humain et de ses fractions".
Ann. Inst. Pasteur, Paris, 1953, 85, 336.

33 OUDIN, J.: "Spezific Precipitations in Gel and Its Applikation to Immunochemical Analysis".
Meth. Med. Res. (Chicago), 1952, 5, 335.

34 PEZOLD, F. A.: "Neuere Befunde zur Pathophysiologie der Hyperlipidämie beim nephrotischen Syndrom".
Dtsch. Arch. klin. Med., 1959, 205, 640.

35 PEZOLD, F. A.: "Untersuchungen zur Hyperlipidämie beim nephrotischen Syndrom".
Klin. Wschr., 1959, 3, 132.

36 PEZOLD, F. A. und THOMAS, H.: "Elektrophoretische Untersuchungen von Humanseren und isolierten Proteinfraktionen mittels einer stadardisierten Agar-technik".
Zschr. exper. Med. (Berlin), 1957, 129, 412.

37 RIGAS, D. A. und HELLER, C. G.: "The amount and nature of urinary proteins in normal human subjects."
J. Clin. Invest., (N. Y.), 1951, 30, 853.

38 RIVA, G: "Das Serum-eiweißbild".
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart. 1957.

39 SANDKÜHLER, St.: "Über Proteinurien bei Nierenerkrankungen"
Dtsch. med. Wschr., 1951, 76, 462.

40 SANDKÜHLER, St. und HUGENTOBLER, F.: "Neuere Erhebungen zur Proteinurie".
Zschr. klin. Med., (Berlin), 1951, 148, 603.

41 SARRE, H.: "Nierenkrankheiten".
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart. 1958.

42 SEITZ, W., ZIMMER, E. und ALBERTI, P. E.: "Papierelektrophoretische Untersuchungen der Proteine im Harn Gesunder und Kranker".
Zschr. klin. Med., (Berlin), 1953, 152, 196.

43 SELLERS, A. L., SMITH, St., MARMORSTON, J. und GOOGMAN, H. C.: "Studies on the mechanism of experimental proteinuria".
J. Exper. Med. (N. Y.), 1952, 96, 643.

44 SLATER, R. J. und KUNKEL, H. G.: "Filter-Papier Elektrophoresis with special Reference to Urinary Proteins".
J. Laborat. Clin. Med. (S. Louis), 1953, 41, 619.

45 SOULIER, J. P. avec l'aide techn. de Mlle BARBIER, J.:
"Etude Électrophorétique de 86 cas de Protéinurie".
Presse méd. (Paris), 1953, 61, 49.

46 SCHEIDEGGER, J. J.
zitiert nach WUNDERLY, Ch., s. 52.

47 SCHMIDT, H. W.: "Vergleichende Serum- und Urinuntersuchungen bei Proteinurien verschiedener Genese mit der interferometrischen Mikromethode nach Labhardt und Staub".
Klin. Wschr., 1953, 41/42, 985.

48 SCHRADE, W., BÖHLE, E. und BECKER, G.: "Der Nachweis von Lipoproteiden im Harn bei verschiedenartigen Proteinurien" Klin. Wschr., 1955, 31/32, 771.

49 WILLIAMS, C. A. jr. and GRABAR, P.: "Immunoelektrophoretic studies on serumproteins". J. Immunol. (Baltimore), 1955, 74, 158.

50 WUHRMANN-WUNDERLY: "Die Bluteiweißkörper des Menschen". Verlag Schwabe, Basel-Stuttgart, 1957.

51 WUNDERLY, Ch. und BUSTAMENTE, V.: "Verbesserte Technik der Elektrophorese in Agar-Gel". Klin. Wschr., 1957, 35, 758.

52 WUNDERLY, Ch.: "Immun-Elektrophorese in Agar-Gel". Separat. Exper., Birkhäuser Verlag, Basel, 1957, 13, 421.

53 WUNDERLY, Ch.: "Immunelektrophorese-Erfahrungen mit der Immunelektrophorese in Agar-Gel". Dtsch. med. Wschr., 1958, 11, 407.

IX.

Casuistik.

Der folgende Abschnitt bringt von allen hier untersuchten Patienten (aufgeführt in der Reihenfolge der Tabellen entsprechend) eine kurze Übersicht ihres Gesamtstatus.

I. H. E.

Bei der 52-jährigen Patientin, die sich in einem mäßigen Allgemeinzustand befindet, besteht eine Nephrose.

Im Dezember 1956: erstmaliges Auftreten von Symptomen einer Nephropathie mit Gesichtsödemen, einer Eiweißausscheidung im Urin von 10 ‰ (Esbach) sowie einer Blutdruckerhöhung. Klinische Behandlung konnte nur vorübergehende Besserung erzielen, so daß im März 1957 erneut stationäre Aufnahme wegen Schwellungen der Beine und des Gesichts sowie Ascites dringlich wurde. Charakterisiert wurde das Krankheitsbild fernerhin durch eine Hypoproteinämie, Hypalbuminämie, einer α_2- und β-Globulinvermehrung, einer Proteinurie mit Werten um 12 ‰. Der Blutdruck betrug 195/100 mm Hg. Rest-N- und Werte des Mineralhaushalts verhielten sich im Bereich der Norm.

Unter einer umfassenden Therapie mit Harnstoffpräparaten, Thyreoidin, Bluttransfusionen, salzloser eiweißreicher Diät, Cardiaca, einer kombinierten Medikation von Decortin und ACTH konnte eine deutliche Besserung der nephrotischen Symptome erreicht werden.

Anfang des Jahres 1958 wurde wegen stärkerer Ödeme (im Gesicht und in den Unterschenkeln) und angedeutetem Ascites erneute klinische Behandlung notwendig. Unter Decortin gingen diese Erscheinungen relativ schnell zurück.

Die Patientin befindet sich jetzt in ständiger ambulanter Kontrolle und Behandlung mit Decortin. Es bestehen weiterhin die Hypoproteinämie, Hypalbuminämie (die sich auch trotz Zufuhr von Human-albumin-infusionen nicht wesentlich änderten), eine α_2- und β-Globulinvermehrung.

Die Clearenceuntersuchung ergab Zeichen einer Einschränkung der glomerulären Funktion.

II. H. G.

Bei der jetzt 55-jährigen Patientin handelt es sich um eine Nephrose.

Die Zeichen des nephrotischen Syndroms: mäßige bis teilweise sehr massive Proteinurie sowie pathologische Serumeiweißveränderungen sind seit etwa 4 Jahren bekannt und erforderten wiederholt klinische Behandlungen.

Bei der jetzigen Krankenhausaufnahme bestanden leichte Gesichts- und Beinödeme, eine Proteinurie um 9 ‰, eine Hypoproteinämie von 5,6 g% mit typischen Eiweißverschiebungen: Hypalbuminämie und excessiver α_2- und β-Globulinvermehrung, ferner eine Zunahme der Lipoproteide und Cholesterine.

Unter der Medikation von Decortin, ACTH gingen die Ödeme schnell zurück, das subjektive Befinden der Patientin besserte sich zusehends. Die Eiweißausscheidung ging geringfügig zurück (auf 7‰). Trotz laufender Zufuhr enormer Mengen von Humanalbumin erfuhr das Serumeiweiß nur sehr langsam eine geringgradige Auffüllung auf 6,1 g% mit anhaltender Hypalbuminämie und relativer Hyperglobulinämie.

III. H. U.

Die 44 Jahre alte Patientin leidet an einer chronischen Nephritis mit nephrotischem Einschlag.

Im Oktober 1957 traten im Anschluß an eine Grippe Beinödeme auf, gleichzeitig wurde eine Eiweißausscheidung von 7 ‰ festgestellt. Unter Decortin und Calcium kam es zu einer weitgehenden Besserung.

Kurze Zeit später wurde wegen starker Ödeme, Anasarka, einer Proteinurie von 20 ‰ und einer Hypertonie eine erneute Krankenhausbehandlung nötig. Es bestanden fernerhin charakteristische Bluteiweiß-

bildveränderungen, eine Erhöhung der Cholesterine und der Gesamtlipide sowie mangelhafte Diurese bei der Volhard'schen Nierenfunktionsprüfung. Die Clearenceuntersuchung ergab Zeichen einer vorwiegend glomerulären Schädigung. Die Rest-N-Werte lagen im Bereich der Norm. Die ASR war mit 3200/ASE/ccm Serum stark erhöht, so daß eine Streptokokkenangina vom Herbst 1945 als Ursache der Nephritis angesehen werden darf.

Die Behandlung erfolgte nach Zahnsanierung und einer Tonsillektomie mit Decortin, Bluttransfusionen, Kurzwellenbestrahlung auf die Nierengegend und mit einer Diät. Unter dieser Therapie - Proteinurie, Hypo- sowie Dysproteinämie blieben im Wesentlichen unbeeinflußt - wurden die Ödeme ausgeschwemmt, die Blutdruckerhöhung ging auf normale Werte zurück, eine Wiederholung der Clearence-untersuchung ergab eine verbesserte Nierenfunktion gegenüber der 1. Untersuchung, so daß die Patientin in gebessertem Zustand entlassen werden konnte.

IV. I. H.

Anamnestisch findet sich bei dem 33-jährigen Patienten eine 1944 durchgemachte Nephritis (eine sogenannte Feldnephritis). Die damalige Behandlung bestand in strenger Nierendiät.

In den folgenden Jahren fühlte sich der Patient recht wohl, hielt auch keine Nierendiät mehr ein.

1957 erfolgte auf Grund einer betriebsärztlichen Urinuntersuchung stationäre Behandlung in einer urologischen Abteilung, wo eine chronische Nephritis (einhergehend mit Hypertonie, Albuminurie, Dysproteinämie, geringer Retention der Rest-N-substanzen) diagnostiziert wurde. Es bestanden keinerlei Ödeme. Unter Flüssigkeitsbeschränkung, eiweißreicher salzarmer Diät kam es zu einer Besserung des Gesamtbefindens.

Anfang des Jahres 1959 kam es zu einer Verschlechterung: hoch fieberhafte Temperaturen, Sehstörungen, urämischer foetor ex ore, Hypertonie, Muskelfibrillieren und Erbrechen. Neben einer Medikation von Car-

diaca, Antibioticis, Megaphen und Luminal, Traubenzucker- und Natriumbicarbonat- und Periston-Infusionen, Kurzwellenbehandlung der Nieren, später Cortisonen wurden mehrere extracorporale Dialysen durchgeführt, die aber nur eine kurzfristige Besserung vermochten und der Patient ad exitum kam.

Die Obduktion bestätigte eine chronische recidivierende Glomerulonephritis und eine Nierenschrumpfung. Weiterhin fanden sich eine hochgradige Hypertrophie und Verfettung der linken Herzkammerwand, ein Lungenödem, eine urämische Pleuritis, Pericarditis, Gastritis und Enteritis, ein toxisches Hirnödem, allgemein toxische Kapillarschädigungen sowie eine akute Leberstauung.

V. K. G.

Bei unauffälliger Anamnese klagte der 28-Jahre alte Patient 1956 erstmalig über leichte Atemnot und bläuliche Verfärbung der Lippen. Nach ärztlicher Konsultation - wobei eine Hypertonie und ein pathologischer Urineiweißbefund festgestellt wurden - erfolgte eine klinische Behandlung mit Diät, Kurzwellentherapie und Fokalsanierung (Tonsillektomie).

Anfang des Jahres 1959 kam es erneut zu stärkerer Atemnot, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Kurze Zeit später machte sich unter dramatischen Symptomen - Leibschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen - eine rapide Verschlechterung bemerkbar, die zur stationären Aufnahme führte. In einer Hypertonie von 240/140, einem fundus angiospasticus, einer Hämat- und geringfügigen Proteinurie, einer Stickstoffretention mit einem Rest-N-wert von 144 mg% bei einer noch guten Diurese zeigten sich bei stark reduziertem Allgemeinzustand die Zeichen eines schweren Nierenleidens. Die Behandlung , zunächst rein konservativ durch Erhöhung der Trinkmenge über eine Polyurie die Stickstoffwerte im Blut zu senken, wirkte nur vorübergehend. Infolge weiteren Anstiegs des Rest-N im Blut auf 204 mg% wurde eine extracorporale Dialyse durchgeführt, wonach es zu einer Senkung der Rest-N-werte im

Blut kam und der Patient sich danach auch recht wohl fühlte.

Trotz Polyurie blieb die Stickstoffausscheidung ungenügend, so daß infolgedessen die Rest-N-werte erneut anstiegen.

Röntgenologisch fanden sich mit extrem kleinen Nierenschatten die Zeichen für eine Schrumpfniere, so daß aus diesem Grund von weiteren Dialysen Abstand genommen wurde. Die Behandlung wurde diätetisch sowie symptomatisch fortgeführt. Die schwere Erkrankung ließ sich jedoch nicht aufhalten, so daß der Patient im Coma uraemicum ad exitum kam.

Die Nierensektion ergab eine chronische Glomerulonephritis (vorwiegend intrakapillär) im Stadium der weißen sekundären Schrumpfniere.

VI. M. H.

Bei dem jetzt 28-jährigen Patienten traten im Dezember 1958 erstmals die Zeichen eines nephrotischen Syndroms (Nephrose) in Erscheinung: Beinödeme sowie eine massive Proteinurie. In stationärer Behandlung gingen die Ödeme unter Prednisontherapie zurück. Die Eiweißausscheidung dagegen ließ sich nur unwesentlich beeinflussen. Gleichfalls erfolgte eine Tonsillektomie.

Der Patient, der sich in einem sonst verhältnismäßig guten Allgemeinzustand befindet und außer gelegentlichen geringfügigen Ödemen keine Beschwerden äußert, steht z. Zt. hier in ambulanter Kontrolle und einer fortlaufenden Therapie mit Prednison. Die Proteinurie hält sich konstant um 10 %o, das Serumeiweiß ist vermindert, in seiner physiologischen Zusammensetzung aber nicht erheblich verändert.

VII. N. H.

Bei der 1911 geborenen Patientin besteht seit 1953 eine primär chronische Polyarthritis rheumatica, zu der sich 1956/57 ein nephrotisches Syndrom (Nephrose) hinzugesellte, das zeitweise eine Behandlung mit Decortin erforderlich machte.

Anläßlich einer stationären Behandlung der Polyarthritis Anfang des Jahres 1958 wurde die Patientin im Rahmen der Nierentherapie mit strenger Diät, Kurzwellendurchflutungen der Nierengegend und Cortisonen behandelt.

Es bestanden keinerlei Ödeme, der Volhard'sche Versuch zeigte keine ausgesprochene Funktionseinschränkung, dagegen wies die Nierenclearence-untersuchung eine erhebliche Einschränkung sowohl des effektiven Gesamtplasmastromes als auch des Glomerulumfiltrates auf. Trotz der Medikation blieben Hypoproteinämie und Dysproteinämie bestehen, die Eiweißausscheidungen schwankend zwischen 2-12 ‰ Esbach.

VIII. V. H.

Bei dieser Patientin handelt es sich um eine Nephrose. Frühere Klinikaufenthalte waren erfolgt wegen Ödeme des Gesichtes sowie der Beine.

Erneut kam es jetzt wegen leichter Gesichtsödeme zur Krankenhausaufnahme. Das nephrotische Syndrom dokumentierte sich weiterhin in einer Eiweißausscheidung um 6 ‰ (Esbach), die Serum-eiweiße waren stark pathologisch verändert: Hypoproteinämie um 4,5 g% mit Hypalbuminämie und relativer Globulinvermehrung (hauptsächlichst der α_2-Globuline), ferner bestand eine Anämie bei sehr wechselndem Allgemeinbefinden. Unter der therapeutischen Beeinflussung von Cortisonen, ACTH, Human-albumininfusionen, entsprechender Diät ließ sich ein guter Allgemeinzustand erreichen, die nephrotischen Zeichen jedoch nicht verändern.

XIII. M. M.

Die 1934 geborene Patientin leidet an einer seit 1957 bekannten chronischen Glomerulonephritis.

Seit etwa 3 Monaten bestehen Beschwerden in Form von Atemnot und Schwindelanfällen, Gesichts- mitunter auch Beinödemen sowie zeitweiligen Sehstörungen. Klinisch ließen sich diese Erscheinungen objektivieren durch eine hochgradige Anämie, einen Hypertonus von 200/130 mm Hg

sowie eine Retinopathia angiospastica. Fernerhin bestand eine mäßige Proteinurie von 3-6 ‰ Esbach bei ausreichender Gesamtausscheidung, eine im Bereich der Norm liegende Proteinämie, dagegen eine leichte Erhöhung der Rest-N-werte um 60-76 mg%. Durch eine z. Zt. durchgeführte klinische Behandlung mit Strophanthin, Atemgymnastik, wiederholten Bluttransfusionen, Antibioticis konnten die Kreislaufstörungen völlig beseitigt und die Ödeme zum Verschwinden gebracht werden. Nach wie vor besteht eine jetzt nur noch leichte Anämie, die Proteinurie wechselnd um 5 ‰, der Rest-N leicht erhöht und eine Hypertonie bei subjektiv gutem Befinden.

XIV. M. E.

Bei der 43-jährigen Patientin besteht seit einigen Jahren eine chronische Glomerulonephritis (der vasculären Verlaufsform), die mehrmalige Klinikaufenthalte dringlich machte.

Im Herbst 1960 wurde erneut stationäre Behandlung erforderlich. Es handelte sich um eine mäßige Proteinurie, wechselnd zwischen 5-8 ‰, eine Hypoproteinämie von 5 g% (bei annähernd normalen Relationen der einzelnen Eiweißkomponenten), Mikrohämaturie und schwere Anämie.

Im Vordergrund der Beschwerden standen die Erscheinungen von seiten des Kreislaufapparates: Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Sehstörungen, die durch eine Hypertonie und Retinopathia angiospastica objektiviert wurden.

Das subjektive Befinden der Patientin ließ sich durch Cardiaca (Strophanthin-Cordalin), Bluttransfusionen, Diät gut beeinflussen, trotzdem behielten der Hypertonus, die Proteinurie und das Bluteiweißbild ein konstantes Verhalten bei.

XV. N. E.

Bei dieser Patientin handelt es sich um eine seit 1957 bekannte chronische recidivierende Pyelonephritis.

Das Serum-eiweißbild zeigte keine Besonderheiten. Dagegen fanden sich im Mineralhaushalt leichte Abweichungen von der Norm, die Rest-N-werte leicht erhöht, eine Proteinurie wechselnd zwischen 0,5 - 2 ‰, röntgenologisch nur sehr kleine Nierenparenchymschatten.

Im Vordergrund der Beschwerden standen hauptsächlichst cardiale Dekompensationserscheinungen, die die erneute stationäre Behandlung erforderlich machten.

Unter Strophanthin und strengster Bettruhe kam es verhältnismäßig schnell zur Rekompensation. Die Behandlung bestand weiterhin in Bluttransfusionen, Gaben von Calcium und Natriumbicarbonat, reichlicher Flüssigkeitszufuhr und entsprechender Diät, so daß die Patientin in gutem Allgemeinzustand (und Anraten zur Weiterführung der genannten Therapie) im Stadium der kompensierten Stickstoffretention einer chronischen Niereninsuffizienz entlassen werden konnte.

XVI. P. K.

Bei dem jetzt 21-jährigen Patienten traten vor etwa 6 Jahren mit einer Eiweißausscheidung im Urin zum ersten Male die Symptome einer Nierenerkrankung auf und der Patient wurde in ständiger ambulanter Kontrolle gehalten bei zunächst jahrelangem Wohlbefinden.

1959/60 trat eine Verschlechterung auf mit Erhöhung der Rest-N-werte im Blut. Nach klinischer Behandlung (diätetischer Einstellung) konnte das Stadium der kompensierten Retention bei subjektiv gutem Allgemeinbefinden wieder hergestellt werden.

Im Herbst 1960 wurde das Krankheitsgeschehen erheblich kompliziert durch Atemnot, Schmerzen in der Brust, Schlappheit, Gesichtsödeme, Übelkeit und Erbrechen sowie Muskelfibrillieren. Wiederholt durchgeführte extracorporale Dialysen, Blutzufuhr, Infusionen von Natriumbicarbonat senkten die Rest-N-werte von 298 mg% auf 104 mg% und normalisierten die Kaliumverhältnisse im Serum. Die Proteinurie mit 3 - 7 ‰

Esbach bei insgesamt ungenügender Ausscheidung blieb unbeeinflußt. Dieser Zustand hielt jedoch nur kurze Zeit an und der Patient kam im Coma uraemicum ad exitum.

Die Obduktion ergab eine chronische Glomerulonephritis bei angeborener Einzelniere.

XVII. U. F.

In der Anamnese dieses 34-jährigen Patienten findet sich eine tuberkulöse Erkrankung: 1943 floride rechtsseitige Lungentuberkulose - Heilstätten- und Pneumothoraxbehandlung. 1947 Komplikation durch eine Pleuritis exsudativa mit tuberkulösem Empyem und Fistelbildung, 1948 Streuung in die linke Lunge. Seitdem steht der Patient in ambulanter Behandlung (zeitweilig Tuberkulostatika) und Kontrolle. Röntgenologisch besteht z. Zt. kein Anhalt für eine Aktivität.

Eine Eiweißausscheidung im Urin um 1 - 2 ‰ Esbach ist seit etwa 10 Jahren bekannt. Von seiten der Nieren klagte der Patient jedoch nie über Beschwerden.

Im Sommer 1960 kam der Patient wegen Atemnot und Beklemmungserscheinungen in der Brust sowie Gewichtsverlust zur stationären Aufnahme. Es fanden sich typische Veränderungen im Sinne eines nephrotischen Syndroms: Hypoproteinämie, Hyperlipid- und Hypercholesterinämie, eine Proteinurie um 10 ‰ Esbach sowie Mikrohämaturie. Die Gesamtausscheidung war gut, jedoch bestand eine Isosthenurie. Der positive Ausfall der Kongorotprobe ließ im Zusammenhang mit den anamnestischen Angaben an eine Amyloidnephrose denken. Fernerhin bestand ein Hypertonus sowie eine Retinopathia angiospastica.

Unter dem Schutz von Streptomycin und INH wurde eine Behandlung mit Decortin, außerdem eine cardiale Therapie mit Strophantin-Cordalin, ferner Inhalationen mit Aludrin, Atemgymnastik sowie Diät durchgeführt.

Die Krankheitserscheinungen gingen unter dieser Therapie weitgehend zurück und der Patient konnte in gutem Allgemeinbefinden in hausärztliche Beobachtung bzw. Behandlung entlassen werden.

XVIII. V. E.

Bei diesem Patienten findet sich eine Steinanamnese: 1954 Operation eines linksseitigen Uretersteines.

Im August 1960 anläßlich einer Durchuntersuchung in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik (Zustand nach Angina tonsillaris-Peritonsillarabsceß und -spaltung) fiel eine Nierenbeteiligung auf mit Albumin- und Zylindrurie.

Weitere Untersuchungen in der internen Abteilung ergaben Zeichen einer subchronischen Nephritis: Erhöhung der Rest-N-werte auf 106 mg% bei überschießender Diurese, einen Hypertonus von 160/100 mm Hg, eine mäßige Proteinurie mit Werten um 7 - 3 ‰, Mikrohämaturie und Zylindrurie, einen normalen Gesamteiweißwert im Serum, ebenfalls im Normbereich liegende Cholesterinwerte, dagegen Erhöhung der Gesamtlipide und Phosphorlipoide.

Unter antibiotischer Therapie, diätetisch und mit Wärmebehandlung der Nierengegend gelang es nicht, das Krankheitsbild wesentlich zu beeinflussen, das subjektive Befinden jedoch war unverändert gut.

XIX. W. F.

Bei diesem 21 Jahre alt gewordenen Patienten waren seit dem 6. Lebensjahr wiederholt stationäre Behandlungen wegen Nierenentzündungen erforderlich. (Eine Schwester starb 19-jährig an einer chronischen Nephritis).

Das Nierenleiden, chronische Glomerulonephritis mit nephrotischer Komponente erforderte im Herbst 1959 erneut klinische Behandlung: es bestand ein schweres Krankheitsgefühl, Druckgefühl im Kopf, Sehstörungen, Übelkeit und Erbrechen. Die Untersuchungen ergaben: stark erhöh-

te Rest-N-werte im Serum, eine schwere Anämie, eine geringfügige Proteinurie, ein Bluteiweißbild im Bereich der Norm, röntgenologisch auffallend kleine Nierenparenchymschatten beiderseits, im Konzentrationsversuch erhebliche Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit bei noch guter Diurese. Nach einer extracorporalen Dialyse und Bluttransfusionen erholte sich der Patient zufriedenstellend.

Im Sommer 1960 kam es infolge eines interkurrenten Infektes zu einem zunehmenden Nierenversagen mit starkem Rest-N-anstieg und ungenügender Ausscheidung und schwerer Anämie. Eine erneut durchgeführte extracorporale Dialyse brachte nur vorübergehend leichte Besserung und der Patient kam unter dem klinischen Bild eines Coma uraemicum mit Herz- und Kreislaufversagen ad exitum.

XX. W. W.

Bei diesem Patienten besteht eine chronische Glomerulonephritis mit nephrotischer Komponente.

In der Anamnese finden sich häufige Tonsillitiden, die vor Jahren zur Tonsillektomie geführt hatten.

Die jetzige Klinikeinweisung erfolgte wegen mäßiger Ödeme bei schlechtem Allgemeinzustand und mäßiger Anämie. Das nephrotische Syndrom wurde fernerhin charakterisiert durch eine Eiweißausscheidung um 6 - 7 ‰, eine Hypoproteinämie um 4,9 g%, im Eiweißspektrum selbst fanden sich dagegen keine wesentlichen pathologischen Verschiebungen.

Mit Hilfe therapeutischer Maßnahmen von Cortisonen, Humanalbumininfusionen und Bluttransfusionen besserte sich das subjektive Befinden sehr bald, die Ödeme kamen zum Verschwinden. Dagegen ließ sich eine Beeinflussung der Proteinurie und Proteinämie vermissen.

IX. G. G.

Bei der 58-jährigen Patientin findet sich in der Anamnese ein seit etwa 1930 bestehendes Gallenstein- sowie Magenleiden. Das Vorliegen einer

Nierenerkrankung - Glomerulonephritis mit nephrotischer Komponente - machte sich erstmalig 1958 bemerkbar: ein Hypertonus von 210/110 mm Hg eine Proteinurie von 10 ‰ (Esbach), leichte Ödeme, ferner eine Hypoproteinämie mit dysproteinämischen Veränderungen, eine Erhöhung des Lipoidstatus, eine leichte Einschränkung der Glomerulumfunktionen bei der Clearence-untersuchung, dagegen im Volhard'schen Versuch eine normale Konzentration und Verdünnung und ein normales Ausscheidungsurogramm. Ebenfalls lagen die Rest-N-werte im Bereich des Normalen.

Trotz der Behandlung - strenger Bettruhe, Diat, Fokalsanierung (Tonsillektomie, Zahnextraktionen), Diureticis - kam es zu keiner Besserung.

Bei einer nun durchgeführten Decortintherapie (nach weiter zunehmender Verschlechterung) kam es zu einer Perforation eines pylorusnahen Ulcus ventriculi, die eine chirurgische Intervention erforderlich machte, (Übernähung eines perforierten Magengeschwürs und einer gleichzeitigen Cholecystektomie wegen eines großen Solitärsteines). Postoperativ erholte sich die Patientin recht gut: Rückgang der Ödeme und der Eiweißausscheidung im Urin, wieder normalisierte Rest-N-werte sowie Besserung der Hypertonie nun ohne jede Therapie.

Nach etwa 2 Monaten setzte eine plötzliche Verschlechterung ein mit wieder zunehmenden Ödemen, Anasarka, Bildung eines Pleuraergusses, Ansteigen der Stickstoffsubstanzen im Blut und unter den Zeichen eines akuten Linksversagen des Herzens trat der Tod ein.

Die Obduktion erbrachte eine subakute - subchronische vorwiegend intrakapilläre Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag mit ausgedehnten histologischen Veränderungen an den Glomeruli (Hyalinose, Schlingenverklebungen, Endothelproliferationen), eine akute Cystitis sowie Zeichen für eine praeterminal entstandene akute ascendierende Pyelonephritis beiderseits. Entsprechend der Hypertonie fand sich eine Hypertrophie der linken Herzkammerwand. Ausgeprägte Zeichen einer Urämie wurden pathologisch belegt durch eine serös-fibrinöse Pleuritis,

Pericarditis und Peritonitis, Gastroduodenitis und Enteritis und durch ein Darmwand-, Lungen- und Hirnödem.

X. H. W.

Bei dem nephrotischen Syndrom dieses 45-jährigen Patienten handelt es sich um eine chronische Glomerulonephritis mit vorwiegend nephrotischer Komponente.

Die Nierenerkrankung machte sich erstmalig im November 1958 nach einem grippalen Infekt in Form von Gesichts- und Beinschwellungen bemerkbar. Gleichzeitig wurde eine Proteinurie von 10 ‰ festgestellt. Unter hausärztlicher Behandlung mit strenger Diät und Bettruhe erfolgte ein Rückgang der Ödeme und der Eiweißausscheidung im Urin auf minimale Esbach-werte. Etwa 1/2 Jahr später verschlechterte sich das Befinden und es erfolgte die stationäre Aufnahme im Zustand allgemeiner Ödeme. Entsprechend dem nephrotischen Syndrom fand sich eine Proteinurie von 20 ‰, eine starke Reduzierung des Serumeiweißgehaltes mit typischer Hypalbuminämie und excessiver α_2-Globulinvermehrung, eine beträchtliche Erhöhung der Cholesterinwerte und der Gesamtlipide im Blut, ferner bestand eine Anämie. Die Werte der Stickstoffsubstanzen und des Mineralhaushaltes lagen im Bereich der Norm. Die Nierenfunktionsproben nach Volhard zeigten eine ungenügende Ausscheidung bei noch guter Konzentration und Verdünnung. Der Blutdruck war nur leicht erhöht. Für das Vorliegen einer entzündlichen Genese sprach ein stark erhöhter ASR-titer mit 3200 ASE / ccm Serum, obwohl die Anamnese in dieser Richtung völlig leer erschien. Die Behandlung erfolgte streng diätetisch sowie mit großen Mengen von Human-albumininfusionen, Blut- und Plasmakonserven, Harnstoff-diureticis, Decortin und unterstützender Herzmedikation. Trotz dieser intensiven Maßnahmen blieben Bein- und Gesichtsödeme, eine Eiweißausscheidung um 12 ‰ sowie eine schwere Hypoprotein- und Hypalbuminämie bestehen, so daß ständige ambulante Kontrolle und Behandlung angeraten wurde.

XI. H. E.

Bei dieser Patientin handelt es sich um eine Amyloidose und Lipoidnephrose, entstanden auf dem Boden einer anamnestisch seit 1946 bekannten chronischen recidivierenden Pyelonephritis.

Im Sommer 1958 traten erstmals Unterschenkelödeme sowie stärkere Atemnot auf. Eine Krankenhausbehandlung erzielte nur eine vorübergehende Besserung, so daß bei sehr schlechtem Allgemeinzustand im Winter 1958 erneute stationäre Aufnahme dringlich wurde. Es bestanden stärkste Schenkel-ödeme und ein leichter Ascites, eine massive Proteinurie, eine Hypoproteinämie verbunden mit dysproteinämischen Verschiebungen, eine Erhöhung der Gesamtlipide und Cholesterine im Serum bei anfänglich normalen Rest-N-werten. Unter der Therapie bei strengster Bettruhe und Kreislaufmitteln (Stimulantien und Strophanthininjektionen, der Blutdruck betrug 100/70 mm Hg), Decortin, ACTH sowie Humanalbumininfusionen und Blutkonserven verschlechterte sich das schwere Krankheitsbild unter Zunahme der Ödeme, verringerter Urinausscheidung sowie Ansteigen der Stickstoffsubstanzen im Blut zusehends.

Unabhängig davon bestand eine chronisch recidivierende Endocarditis, die zu einem kombinierten Mitralvitium und damit zu einer Stauungsinduration der Lungen und zu einer Rechtshypertrophie des Herzens geführt hatte. Ein frischer endocarditischer Schub löste bei der praeurämischen Patientin ein zum Tode führendes Herzversagen aus.

Die Obduktion bestätigte eine allgemeine Amyloidablagerung sowie eine Lipoidnephrose.

XII. S. S.

In der Anamnese der 15-jährigen Patientin finden sich häufige Halsentzündungen, die 1956 eine Tonsillektomie erforderlich machten.

Anfang des Jahres 1959 traten erstmalig Symptome einer Nierenerkrankung - Nephrose - auf, die zur stationären Einweisung führten: Schwel-

lungen der Beine und des Gesichts, eine Hypertonie von 160/90 mm Hg sowie eine Eiweißausscheidung im Urin von 14 ‰ bei unauffälligem Sedimentbefund.

Bei den Rest-N- und Mineralhaushaltswerten fanden sich keine Abweichungen von der Norm. Die Elektrophorese zeigte eine Hypalbuminämie bei Vermehrung der Globuline bei einem Gesamteiweißgehalt von 4,1 g%. Später fanden sich noch Augenhintergrundsveränderungen in Form von verengerten Arterien, vermehrt gefüllten Venen und vereinzelt Kreuzungsphänomene. Die Cholesterine und Gesamtlipide waren beträchtlich erhöht.

Unter der Therapie - Cortisone, diätetisch - wurde eine gute Ausschwemmung erzielt, die Ödeme gingen zurück, das Blutdruckverhalten zeigte die Tendenz zur Norm zurückzukehren (RR 130/80), die Eiweißausscheidung besserte sich und sistierte dann ganz, die Bluteiweißwerte fanden ebenfalls zur Norm zurück, so daß die Patientin beschwerdefrei in einem guten Allgemeinzustand in ambulante Behandlung (bei Beibehalten der Diät und der Cortison-medikation) entlassen werden konnte.

XXI. B. W.

Bei der 14-jährigen Patientin fanden sich (bei unauffälliger Anamnese) folgende Zeichen des nephrotischen Syndroms (Nephrose): Schwellungen der Beine, Gesichtsödeme, eine Proteinurie von etwa 20 ‰, eine erhebliche Hypoproteinämie (Hypalbuminämie mit relativer Vermehrung der α_2- und β-Globuline), Hyperlipid- und Hypercholesterinämie. Daneben bestanden starkes Schwäche- und Müdigkeitsgefühl.

Therapeutisch kamen Decortingaben, Human-albumininfusionen, Antibioticis zur Anwendung, ferner eine eiweiß-reiche Nierendiät. Im Rahmen der Fokalsanierung wurde eine Tonsillektomie durchgeführt.

Unter dieser Therapie wurde das äußere Krankheitsbild gut beeinflußt: die Ödeme gingen vollständig zurück und Wohlbefinden trat ein. Die Pro-

teinurie jedoch und das pathologisch veränderte Serumeiweißbild blieben bestehen.

XXII. C. B.

Anläßlich eines Krankenhausaufenthaltes 1956 wegen einer Pneumonie wurde bei dem jetzt 46-jährigen Patienten eine Eiweißausscheidung im Urin um 9 ‰ Esbach festgestellt. Von einer Nierenerkrankung ist dem Patienten jedoch nichts bekannt. Kontrolluntersuchungen in der Folgezeit ergaben immer leichte Proteinurien und 1957 erfolgte daraufhin eine stationäre Einweisung zur Klärung der Diagnose. Bei subjektiv gutem Befinden wurde folgender Befund erhoben: eine geringfügige Proteinurie bis zu 1 1/2 ‰, ein gutes Konzentrations- und Verdünnungsvermögen der Nieren, auch die Clearence-untersuchung ergab keinen Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung. Ferner bestand keine Hypertonie. Die Rest-N-werte, sowie die der Gesamt- und Phosphorlipoide lagen im Bereich der Norm, der Cholesterinspiegel dagegen war leicht erhöht. Der Gesamteiweißgehalt im Serum mit 6,0 g% zeigte keinen pathologischen Wert, lediglich die einzelnen Eiweißkomponenten wiesen eine geringgradige Verschiebung in ihrer Zusammensetzung auf (leichte Abnahme der Albumine und leichte Zunahme der α_2- und β-Globuline). Auf Grund dieses Befundes und den anamnestischen Angaben wurde eine Restalbuminurie bei einer wahrscheinlich im Anschluß an die Pneumonie durchgemachte herdförmige Glomerulonephritis angenommen.

1959/60 kam der Patient mit schweren Unterschenkelödemen und einer massiven Proteinurie zur klinischen Behandlung. Das nephrotische Syndrom wurde weiterhin durch eine erhebliche Hypoproteinämie (mit hochgradiger Hypalbuminämie und starker relativer Vermehrung der α_2- und β-Globuline), Vermehrung der Gesamtlipide und Phosphorlipoide und erhöhten Cholesterinspiegel charakterisiert. Die Clearence-untersuchung erbrachte eine mäßige Verzögerung der Phenolrot-Elimination. Die Rest-N- und die Mineralhaushaltswerte lagen im Bereich der Norm.

Unter Decortin (als Dauertherapie), Human-albumininfusionen und entsprechender Diät gelang es, einen leidlich kompensierten Zustand zu erzielen und Rückgang der Proteinurie auf Werte um 6 ‰ Esbach. Rückblickend läßt sich sagen, daß es sich auch schon 1956 um eine chronische Glomerulonephritis gehandelt hat mit jetzt vorwiegend nephrotischer Komponente.

X. Tabellen

Tabelle 1a

Patienten mit nephrotischen Syndromen

(vorwiegend 1-2malige Blut- und Urinuntersuchungen)

Klinische Daten.

Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Klinischer Verlauf	Therapie	Serum					Urin		Obduktionsbefund
				Gesamt-Eiweiß g %	Gesamt-Lipide mg %	Phosphor-Lipoide mg %	Gesamt-Cholest. mg %	Rest-N mg %	Eiweißgehalt ‰ (Esb.)	Sediment	
I. H. E. 1. 52 J. ♀	Nephrose	Bein- und Gesichtsödeme RR 180/120	Decortin, ACTH Human-alb.	5,04	2025	418	780	41	8	unchar.	-
II. H. G. 1. 55 J. 2. ♀	Nephrose	mäßige Ödeme RR 160/100 Ödeme gebessert	Decortin ACTH Human-alb.	5,60 6,12	2010 1800	402	680	40 36	9 7	unchar.	-
III. H. U. 1. 44 J. 2. ♀	Chron. Nephritis mit nephrot. Einschlag	Ödeme RR 190/100 Ödeme gebessert RR 145/90	Diät, KW, Fokalsan. ACTH, Decortin Bluttransfusionen	5,50 4,30	1600 2201	445 472	540 610	35	6 4	Bakt. + Leuc. + Ery. + gran. Zyl. +	-
IV. I. H. 1. 33 J. 2. ♂	Chron. Glomerulonephritis Dekompensat. Coma uraemic.	RR 150/100 RR 220/120 †	Extracorp. Dialysen Cortisone	7,0 7,0	1150	304	227	153 220	8 11	Bakt.+++ Leuco. + Ery. + gran. Zyl. +	Chron. Glomerulonephritis, Nierenschrumpfung, Hirnödem, uraem. Pleuritis, Pericarditis
V. K. G. 1. 28 J. ♂	Chron. Glomerulonephritis, Dekompensat. Coma uraemic.	RR 220/140 †	Extracorp. Dialysen	5,0			200	144	2	Bakt.+++ Ery. + Leuco. +	Chron. Glomerulonephritis im Stadium der weißen sek. Schrumpfniere
VI. M. H. 1. 28 J. ♂	Nephrose	subj. Wohlbefinden RR 145/90 Ödeme ±	Prednison	5,0	965	238	190	25	12	Bakt. ± Ery. + Leuco. + gran. Zyl. +	-
VII. N. H. 1. 47. J. 2. ♀	Nephrose chron. Polyarthritis rheumatica	RR 110/75 Ödeme -	Diät, KW, Cortisone	5,50 5,0	991	271	380 372	37	4 6	Ery. ± gran. Zyl. +	-
VIII. V. H. 1. 36. J. ♀	Nephrose	mäßige Ödeme RR 140/100	Diät, ACTH, Human-alb.	4,50	1230	361	440	38	6	unchar.	-

Tabelle 1a (Fortsetzung)

Patienten mit nephrotischen Syndromen

(vorwiegend 1-2malige Blut- und Urinuntersuchungen)

Klinische Daten

Name Alter Geschlecht	Klinische Diagnose	Klinischer Verlauf	Therapie	Serum					Urin		Obduktionsbefund
				Gesamt-Eiweiß g %	Gesamt-Lipide mg %	Phosphor-Lipoide mg %	Gesamt-Cholest. mg %	Rest-N mg %	Eiweißgehalt ‰ (Esb.)	Sediment	
XIII. M.M. 26 J. ♀	Chron. Glomerulonephritis	Ödeme, Anaemie RR 200/130 Seh- und Kreislaufstörungen	Strophanthin Atemgymnastik Antibiotica Erythrocyteninfus.	6,5	1000	224	230	72	3,5	Leuco. + Ery. +	-
XIV. M.E. 43 J. ♀	Chron. Glomerulonephritis (vasc. Form)	Ödeme, Sehstörungen Anaemie	Fokalsanierg. Cortisone Bluttransfus.	5,0 5,5	1020	270	420	37	6 10	Leuco.+++ Ery. +	-
XV. N.E. 47 J. ♀	Chron. Pyelonephritis	card. Insuff. Anaemie, RR 220/140	Strophantin Erythrocyteninfus. Diät	7,5 7,5			190	58 73	2 3	Leuco. + Ery. +	-
XVI. P.K. 21 J. ♂	Chron. Glomerulonephritis Uraemie	AZ schlecht, Erbrechen, Muskelfibrill. Ödeme, Anaemie †	Extracorp. Dialysen, Bluttransfus. Antibiotica	7,0	910	305	431	238 104	6	Leuco.++ Bakt. ++ Ery. ±	chron. Glomerulonephritis bei angeborener Einzelniere
XVII. U.F. 33 J. ♂	Amyloid-Nephrose bei Lungentbc.	AZ schlecht, Bronchitis, RR 200/140 AZ gebess. subj. Wohlbef.	INH, Streptomycin, Decortin, Diät	5,5	1080	256	720	59	5	Leuco.++ Bakt. + gran. Zyl. + Ery.+	-
XVIII. V.E. 49 J. ♂	Subchron. Nephritis	RR 160/100 keine Ödeme	Antibiotica Fokalsanierg. Wärmebehandlg. d. Niere	7,0 8,0	890	230	205	106	2 3	Leuco.++ Ery. + gran. Zyl. +	-
XIX. W.F. 21 J. ♂	Chron. Glomerulonephritis mit nephrot. Komponente	AZ schlecht, Anaemie, Nierenversag. Coma uraemic. †	Extracorp. Dialysen, Infus. Blutfranfus.	7,0	780	240	310	108 360	6	Leuco. ++ Ery. ++ gran. Zyl. +	O. nicht durchgeführt
XX. W.W. 52 J. ♂	Chron. Glomerulonephritis mit nephrot. Einschlag	AZ wechselnd, leichte Ödeme, Anaemie RR 150/100	Cortisone Diät, Human-alb.	4,94 4,74	1330	296	510	39	6 7	un-char.	

Tabelle 1b

Patienten mit nephrotischen Syndromen

(Verlaufsuntersuchungen)

Klinische Daten.

Name Alter Geschlecht		Klinische Diagnose	Klinischer Verlauf	Therapie	Serum					Urin		Obduktionsbefund
					Gesamt-Eiweiß g %	Gesamt-Lipide mg %	Phosphor-Lipoide mg %	Gesamt-Cholest. mg %	Rest-N mg %	Eiweißgehalt %o(Esb.)	Sediment	
IX. G. G. 58 J. ♀	1.	Chron. Glomerulonephritis mit nephrot. Einschlag	AZ schlecht Ödeme RR 210/110	Fokalsanierg. Diuretica Blutkons. Decortin	4,73	1203	348	450	32	22	Bakt. ++ Leuco.++ gran. Zyl. +	subak.-subchron. überwiegend intrakapillare Glomerulonephritis. Uraem. Pleuritis, Pericard., Peritonitis. Darmwand- u. Hirnödem, ak. Lungenödem, ak. asc. Pyelonephritis
	2.				4,80	1503	425	560	43	17		
	3.		Zustand unverändert		4,78	1185	346	480	71	18		
	4.	perf. Magenulcus	postop. Besserung	Op.	4,39	1200	355	558	67	20		
	5.	Coma uraemicum	Verschlechterung, Pleuraexsudat †	Pleurapunkt. 680 ccm	5,50			280	78	8	"	
X. H. W. 45 J. ♂	1.	Chron. Glomerulonephritis mit nephrot. Einschlag	Ödeme RR 150/90	Human-alb. Blut-u. Plasmakons. Diuretica Decortin	3,61	1695	434	493	22	14	Bakt.+++ Leuco. + gran. Zyl. + Ery. ±	-
	2.				3,57			730	34	12		
	3.				3,13			380	35	24		
	4.		RR 160/90 Ödeme unverändert		4,03			620	48	18		
	5.				3,35	1520	292	350	47	20		
XI. H. E. 54 J. ♀	1.	Amyloidose Lipoidnephrose Endocarditis	AZ schlecht Ödeme, Ascites RR 100/70	ACTH, Decortin Human-alb. Blutkons. Strophanthin Diuretica	3,52	1980	522	910	31	12	Bakt.+++ Leuco.++ Ery. +	allg. Amyloidablag. in Leber, Herzmuskel, Lungenart. Glomeruli u. Art. d. Nieren Lipoidnephrose
	2.				4,40			800	52	6		
	3.		RR 85/60 Praecoma ak. Li-versag. d. Herzens †		4,50	1900	482	960	161	14		
XII. S. S. 15 J. ♀	1.	Nephrose	Ödeme ++ RR 160/95	Decortin ACTH Diät	4,14	1130	350	480	40	12	un-char.	-
	2.									6		
	3.		Ödeme nicht mehr vorhand. RR 130/75		7,0	1011	305	260	41	2		

Tabelle 1b (Fortsetzung)

Patienten mit nephrotischen Syndromen

(Verlaufsuntersuchungen)

Klinische Daten.

Name Alter Geschlecht		Klinische Diagnose	Klinischer Verlauf	Therapie	Serum					Urin		Obduktionsbefund
					Gesamt-Eiweiß g %	Gesamt-Lipide mg %	Phosphor-Lipoide mg %	Gesamt-Cholest. mg %	Rest-N mg %	Eiweißgehalt ‰ (Esb.)	Sediment	
XXI. B.W. 14 J. ♀	1.	Nephrose	Schwächegefühl Müdigkeit Ödeme +++ RR 120/60 AZ und Ödeme gebessert	Fokalsanierg. Human-alb. Cortisone Antibiotica	4,26	1800	425	595	25	10	Bakt.+++ Leuco.++ Ery. ±	-
	2.				4,0					14		
	3.				4,50	1120	298	348	28	18		
XXII. C.B. 46 J. ♂	1.	Chron. Glomerulonephritis mit nephrot. Einschlag Asthma bronch.	Ödeme AZ schlecht RR 110/80 Ödeme gebessert	ACTH, Decortin Human-alb. Diät Strophanthin Atemgymnastik	4,75	1750	463	740	30	11	Leuco.++ gran. Zyl. + Ery. ±	-
	2.				4,28					8		
	3.				5,0	1475	396	490	30	10		
	4.				5,0					6		

Tabelle 2a

Patienten mit nephrotischen Syndromen

Untersuchungsergebnisse

bei 1-2maligen Eiweißanalysen.

		Eiweißgehalt		Lipoproteide		Papier-Elektrophorese Relativ-Prozente					Agar-Elektrophorese Relativ-Prozente				
		Serum g%	Urin %o(Esb.)	Papier-E. α-β	Agar-E. α-β	Album.	Globuline α1	α2	β	γ	Album.	Globuline α1	α2	β	γ
I. H.E.	Serum: 1	5,04		12-88	7-93	36	8	17	22	17	38	8	18	13	23
52 J.	Urin: 1		8			55	4	12	16	13	56	3	15	16	10
II. H.G.	Serum: 1	5,60		6-94	8-92	32	4	25	14	25	30	2	27	14	27
55 J.	2	6,12		5-95	5-95	30	3	24	24	19	30	3	28	17	22
	Urin: 1		9			54	17		18	11	50	17		24	9
	2		7			55	18		13	14	65	18		13	4
III. H.U.	Serum: 1	5,50		8-92	12-88	44	3	10+9	14	20	40	2	10+8	16	24
44 J.	2	4,30		5-95	4-96	31	6	33	17	13	35	3	35	16	11
	Urin: 1		6			58	13		17	12	75	8		15	2
	2		4			68	10		13	9	81	6		11	2
IV. I.H.	Serum: 1	7,0		15-85	28-72	44	6	20	13	17	44	5	20	15	16
33 J.	2	7,0		12-88	9-91	41	9	15	11	24	39	11	15	10	25
	Urin: 1		8			43	13	11	12	21	48	11	7	13	21
	2		11			47	10	7	9	27	47	12	4	12	25
V. K.G.	Serum: 1	5,0		15-85	12-88	56	9	9	2+14	10	46	10	16	18	10
28 J.	Urin: 1		2			50	11	8	13	18	52	15	9	14	10
VI. M.H.	Serum: 1	5,0		19-81	18-82	59	4	14	12	11	54	9	15	15	7
28 J.	Urin: 1		12			71	4	6	14	5	71	2	5	16	6
VII. N.H.	Serum: 1	5,50		8-92	5-95	24	2	29	15	30	24	5	24	16	31
47 J.	2	5,0		12-88	12-88	30	5	22	26	17	29	5	27	22	17
	Urin: 1		4			71	11		12	6	77	8		13	2
	2		6			64	17		15	4	61	21		16	2
VIII. V.H.	Serum: 1	4,50		8-92	4-96	31	2	30	10	18	32	3	28	19	18
36 J.	Urin: 1		6			66	17		7	10	60	18		15	7

Tabelle 2a (Fortsetzung)

Patienten mit nephrotischen Syndromen

Untersuchungsergebnisse

bei 1-2maligen Eiweißanalysen.

		Eiweißgehalt		Lipoproteide		Papier-Elektrophorese Relativ-Prozente					Agar-Elektrophorese Relativ-Prozente				
		Serum	Urin	Papier-E.	Agar-E.	Album.	Globuline				Album.	Globuline			
		g %	%o(Esb.)	α - β	α - β		α 1	α 2	β	γ		α 1	α 2	β	γ
XIII. M.M.	Serum: 1	6,5		12-88	10-90	56	3	10	14	17	53	4	18	13	12
26 J.	Urin: 1		3,5			50	16	7	16	11	69	16		13	2
XIV. M.E.	Serum: 1	5,0		15-85	14-86	55	4	8	16	17	60	4	16	10	10
	2	5,5		11-89	9-91	34	9	20	17	20	38	4	30	15	13
43 J.	Urin: 1		6			48	12	9	17	14	57	10	7	14	12
	2		10			47	20	12	15	6	56	20		19	5
XV. N.E.	Serum: 1	7,5		20-80	15-85	58	3	8	12	19	60	3	12	11	14
	2	7,5		18-82	14-86	37	7	13	15	28	40	4	20	16	20
47 J.	Urin: 1		2			45	15	7	15	18	80	9	5	3	3
	2		3			50	13	9	13	15	55	18		12	15
XVI. P.K.	Serum: 1	7,0		10-90	11-89	52	5	11	12	20	54	4	16	12	14
21 J.	Urin: 1		6			46	13	10	13	18	61	22		12	5
XVII. U.F.	Serum: 1	5,5		9-91	7-93	52	4	13	16	15	55	4	15	12	14
33 J.	Urin: 1		5			53	9	10	14	14	68	16		11	5
XVIII. V.E.	Serum: 1	7,0		11-89	10-90	37	3	12	16	32	38	2	16	14	30
	2	8,0		9-91	6-94	37	5	13	20	25	40	4	18	10+9	19
49 J.	Urin: 1		2			57	10	9	12	12	72	15		10	3
	2		3			54	7	12	14	13	70	4	12	8	6
XIX. W.F.	Serum: 1	7,0		12-88	9-91	50	5	12	11	22	50	7	15	12	16
21 J.	Urin: 1		6			42	12	16	12	18	50	16	12	10	12
XX. W.W.	Serum: 1	4,94		7-93	5-95	52	4	9	17	18	50	3	18	14	15
	2	4,74		5-95	5-95	51	5	11	22	11	55	4	17	15	9
52 J.	Urin: 1		6			62	9	6	13	10	76	14		10	0
	2		7			57	12	8	13	10	72	10	7	10	1

Tabelle 2b

Patienten mit nephrotischen Syndromen

Untersuchungsergebnisse

der Verlaufsuntersuchungen.

			Eiweißgehalt		Lipoproteide		Papier - Elektrophorese Relativ-Prozente					Agar - Elektrophorese Relativ-Prozente				
			Serum	Urin	Papier-E.	Agar-E.		Globuline					Globuline			
			g %	%o(Esb.)	α - β	α - β	Album.	α 1	α 2	β	γ	Album.	α 1	α 2	β	γ
IX. G. G.	Serum:	1	4,73		2-98	1-99	38	3	23	2+15	19	37	5	31	14	13
58 J.		2	4,80		3-97	7-93	35	6	23	21	15	41	2	34	10	13
		3	4,78		5-95	5-95	41	4	20	5+13	17	36	2	23	18	21
		4	4,39		2-98	10-90	33	5	25	19	18	32	10	25	20	13
		5	5,50		5-95	7-93	28	10	29	2+15	16	34	3	24	17	22
	Urin:	1		22			45	20		16	19	64	20		9	7
		2		17			54	15		18	13	53	22		17	8
		3		18			47	22		19	12	52	20		18	10
		4		20			52	21		18	9	55	10	10	14	11
		5		8			57	13	11	12	7	65	10	9	10	6
X. H. W.	Serum:	1	3,61		2-98	5-95	15	4	49	17	15	34	5	30	19	12
45 J.		2	3,57		2-98	7-93	15	5	49	12	19	21	15	43	8	13
		3	3,13		0-100	1-99	20	5	46	13	16	25	6	40	14	15
		4	4,03		10-90	12-88	21	4	43	19	13	28	3	45	17	7
		5	3,35		10-90	11-89	15	5	48	16	16	20	18	34	12	16
	Urin:	1		14			50	9	11	20	10	63	5	3	20	9
		2		12			51	10	12	18	9	57	7	4	18	14
		3		18			42	8	14	18	18	46	6	9	19	20
		4		24			40	13	13	18	16	46	9	7	19	19
		5		20			32	17	14	18	19	47	3	10	19	21
XI. H. E.	Serum:	1	3,52		4-96	2-98	22	3	53	15	7	24	7	55	8	6
54 J.		2	4,40		5-95	6-94	36	3	19+21	8	13	30	2	19+21	19	9
		3	4,50		3-97	6-94	22	14	38	16	10	25	20	33	17	5
	Urin:	1		12			50	20		17	13	75	10		10	5
		2		6			65	21		10	4	69	19		11	1
		3		14			60	19		13	8	80	17		2	1
XII. S. S.	Serum:	1	4,14		18-82	15-85	37	7	25	3+16	12	36	10	28	17	9
15 J.		3	7,00		15-85	11-89	55	3	12	2+16	12	54	3	14	17	12
	Urin:	1		12			68	23		6	3	69	23		7	1
		2		6			68	14		14	4	70	15		14	1
		3		2			72	13		12	3	74	18		8	-

Tabelle 2b (Fortsetzung)

Patienten mit nephrotischen Syndromen

Untersuchungsergebnisse

der Verlaufsuntersuchungen.

		Eiweißgehalt		Lipoproteide		Papier-Elektrophorese Relativ-Prozente					Agar-Elektrophorese Relativ-Prozente				
		Serum g%	Urin ‰ (Esb.)	Papier-E. α-β	Agar-E. α-β	Album.	Globuline α 1	α 2	β	γ	Album.	Globuline α 1	α 2	β	γ
XXI. B. W. 14 J.	Serum: 1	4,26		5-95	3-97	33	4	35	18	10	35	6	37	12	10
	2	4,0		10-90	8-92	20	3	51	17	9	25	5	40	18	12
	3	4,50		7-93	7-93	17	5	46	21	11	30	7	46	12	5
	Urin: 1		10			58	14	8	16	4	70	15		12	3
	2		14			35	18	14	19	14	40	15	10	22	13
	3		18			38	21	15	17	9	42	17	11	20	10
XXII. C. B. 46 J.	Serum: 1	4,75		1-99	5-95	30	3	27	20	20	28	8	34	16	14
	2	4,28		9-91	10-90	30	8	27	22	13	37	7	37	15	4
	3	5,0		16-84	11-89	28	5	23	25	19	33	6	30	20	11
	4	5,0		7-93	10-90	33	4	26	22	15	35	4	31	17	13
	Urin: 1		11			38	20	11	15	16	50	12	8	17	13
	2		8			52	9	8	20	11	65	16		17	2
	3		10			49	19	11	12	9	55	17		15	13
	4		6			46	13	11	20	10	75	12		8	5

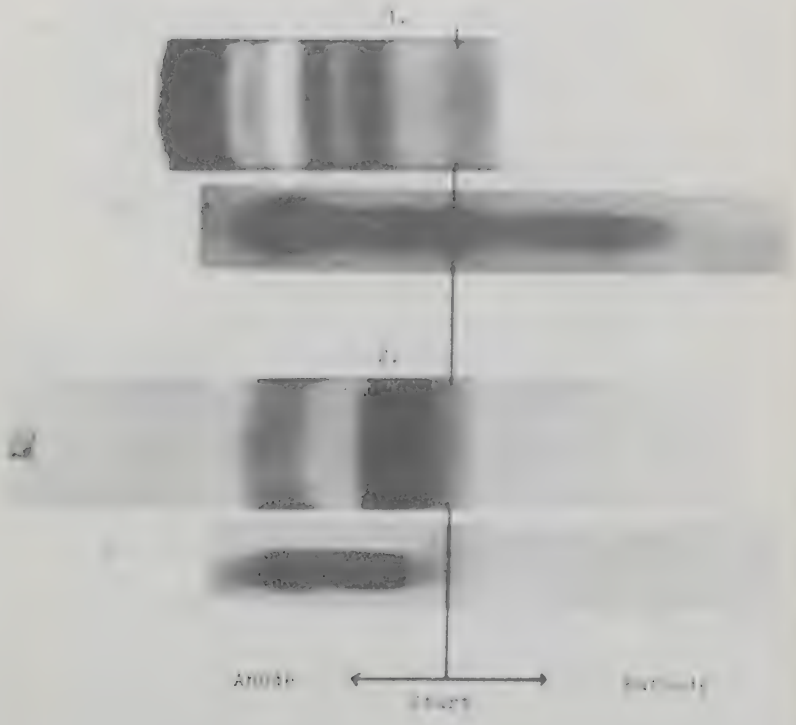
XI. Abbildungen

Abbildung 1.

Elektrophoretische Darstellung eines Normalserums.

1. Darstellung der Proteine,
2. Darstellung der Lipoproteide.

a) Methode der Papier-Elektrophorese.
b) Methode der Agar-Elektrophorese.



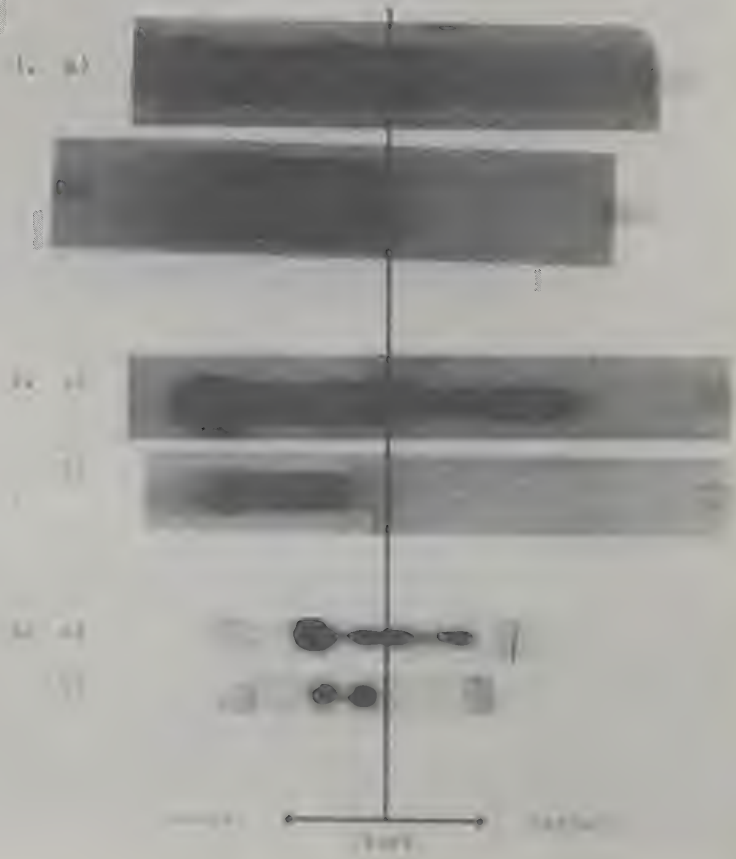
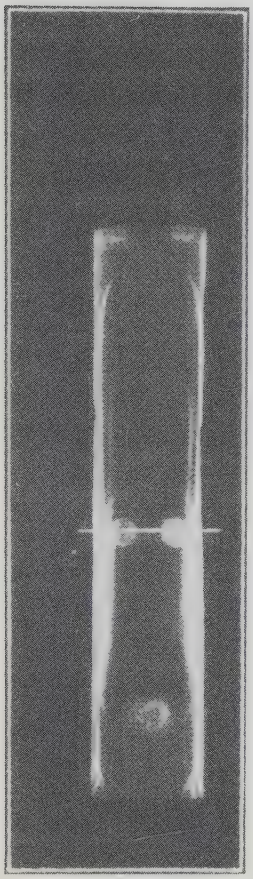
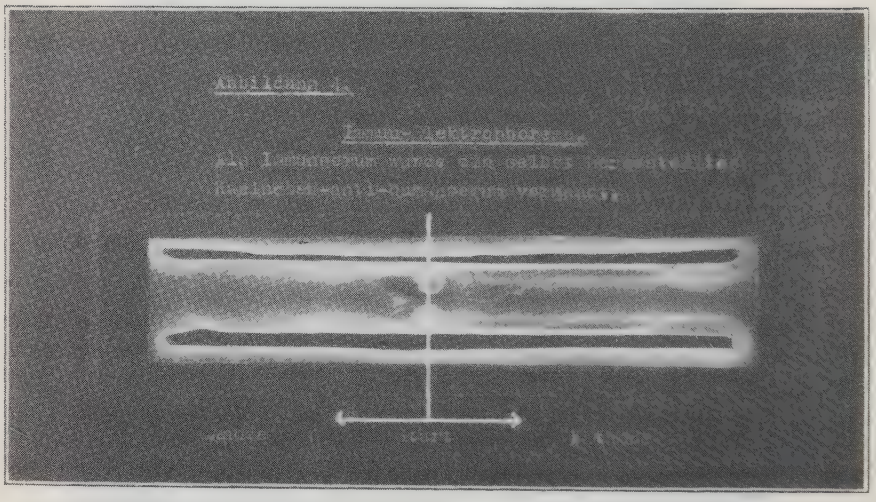


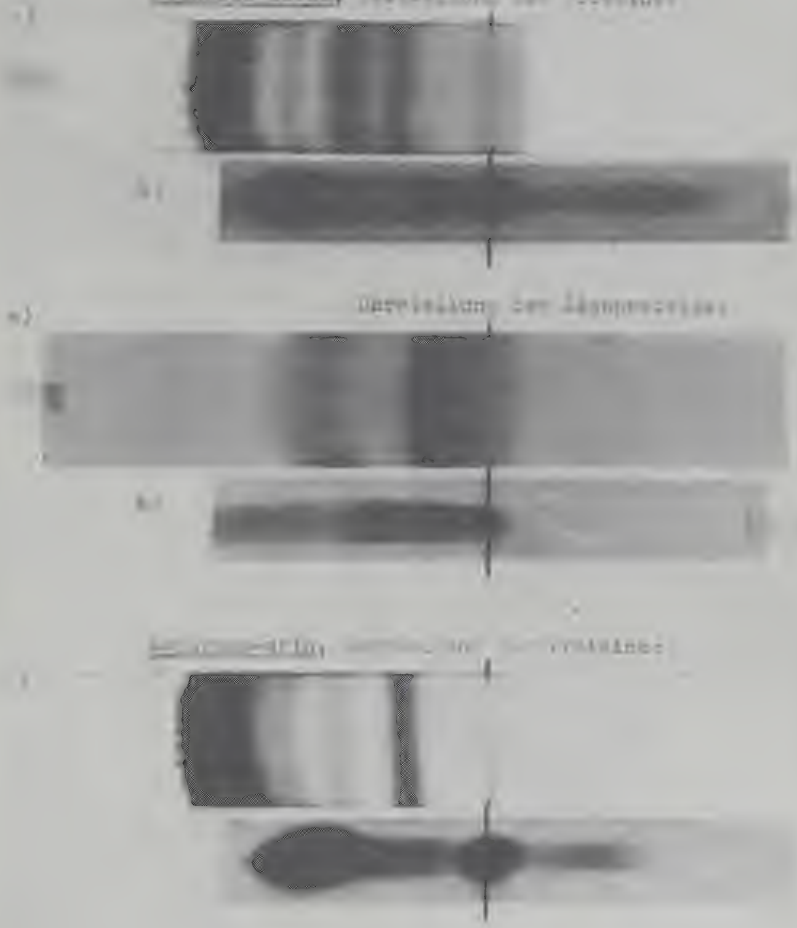
Abbildung 3.

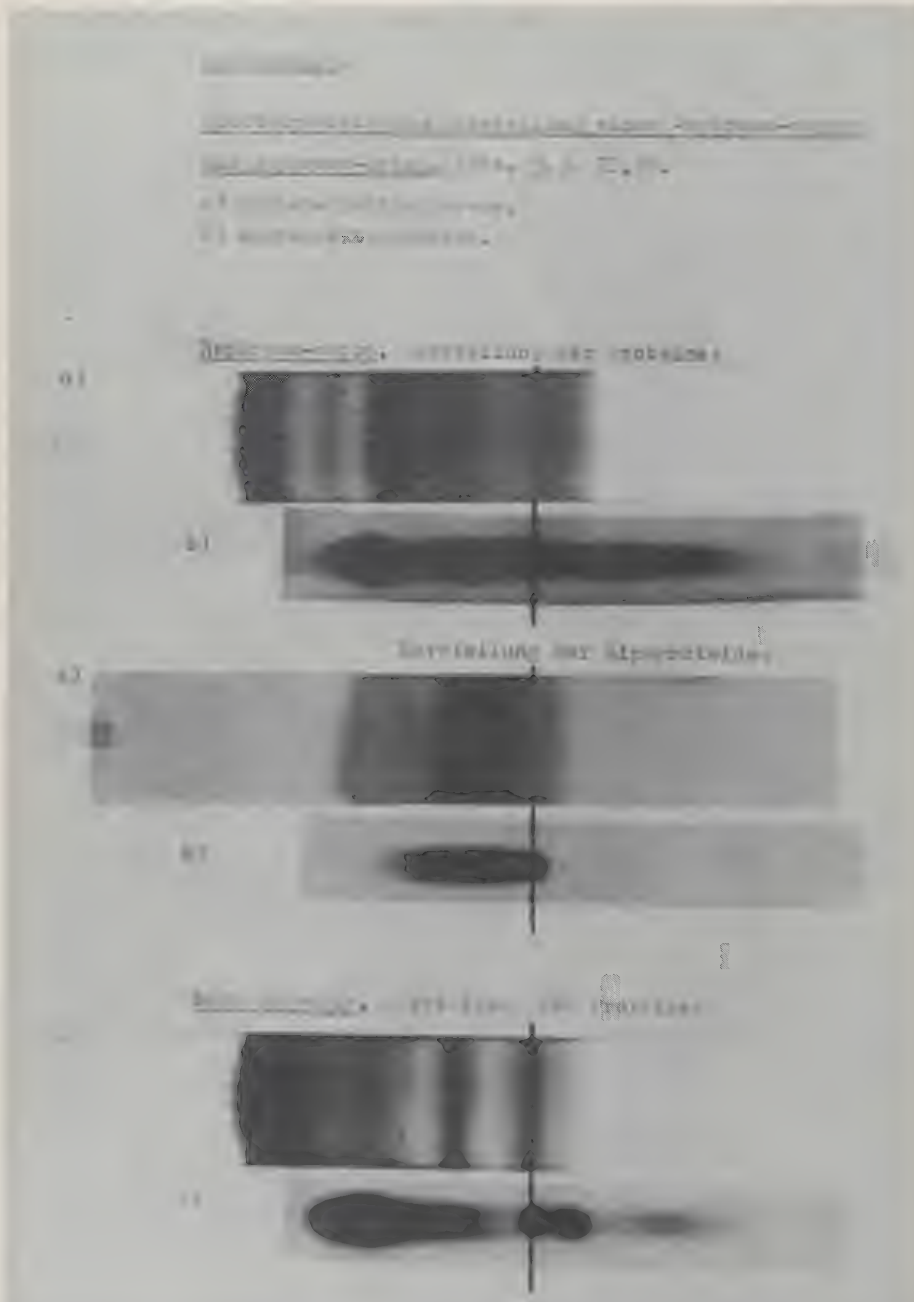
Immun-Elektrophoresen,

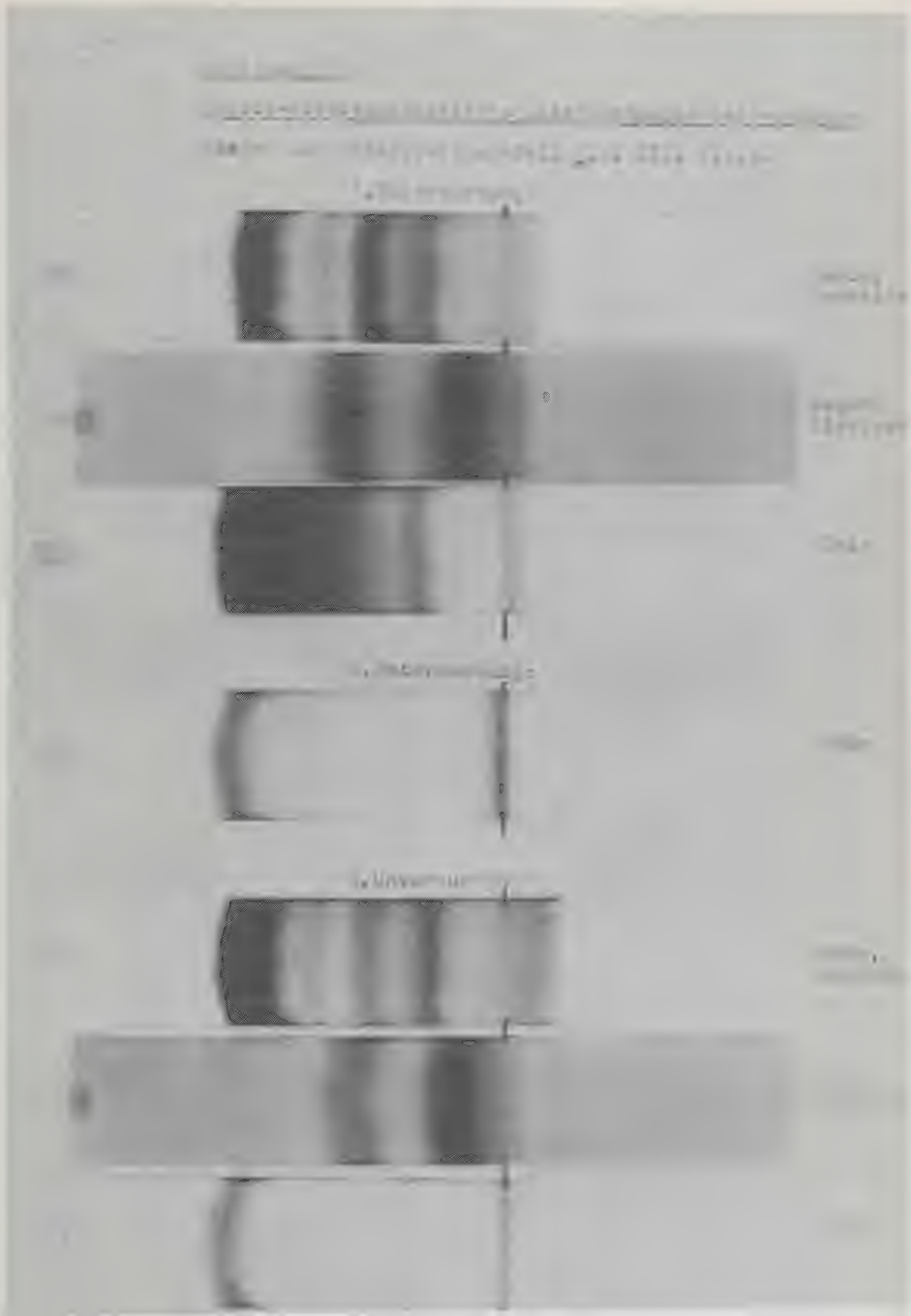
1. Makromethode,
2. 1/2-Mikromethode,
3. Mikromethode.

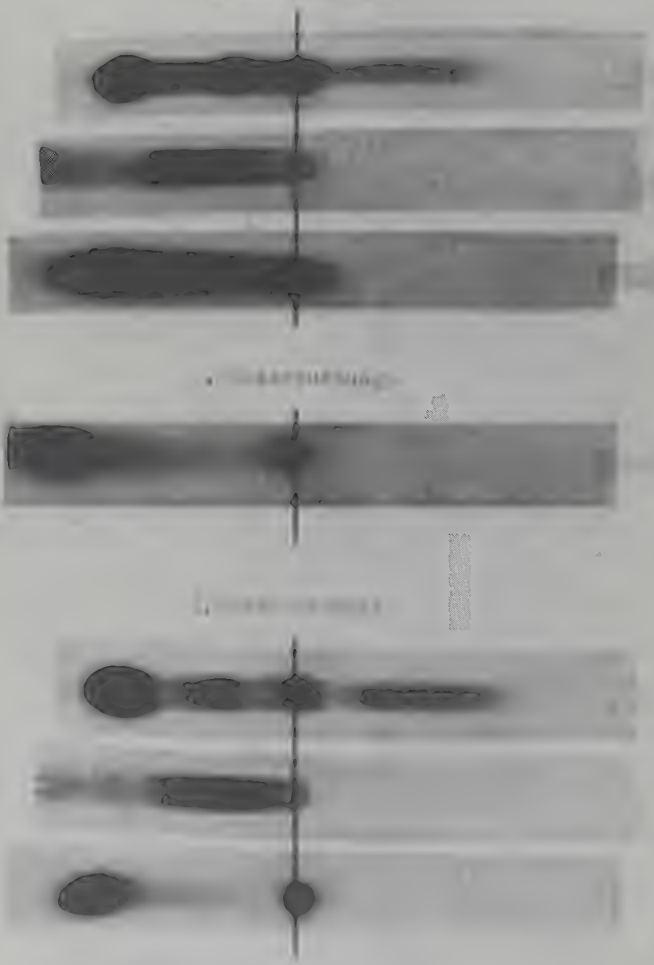


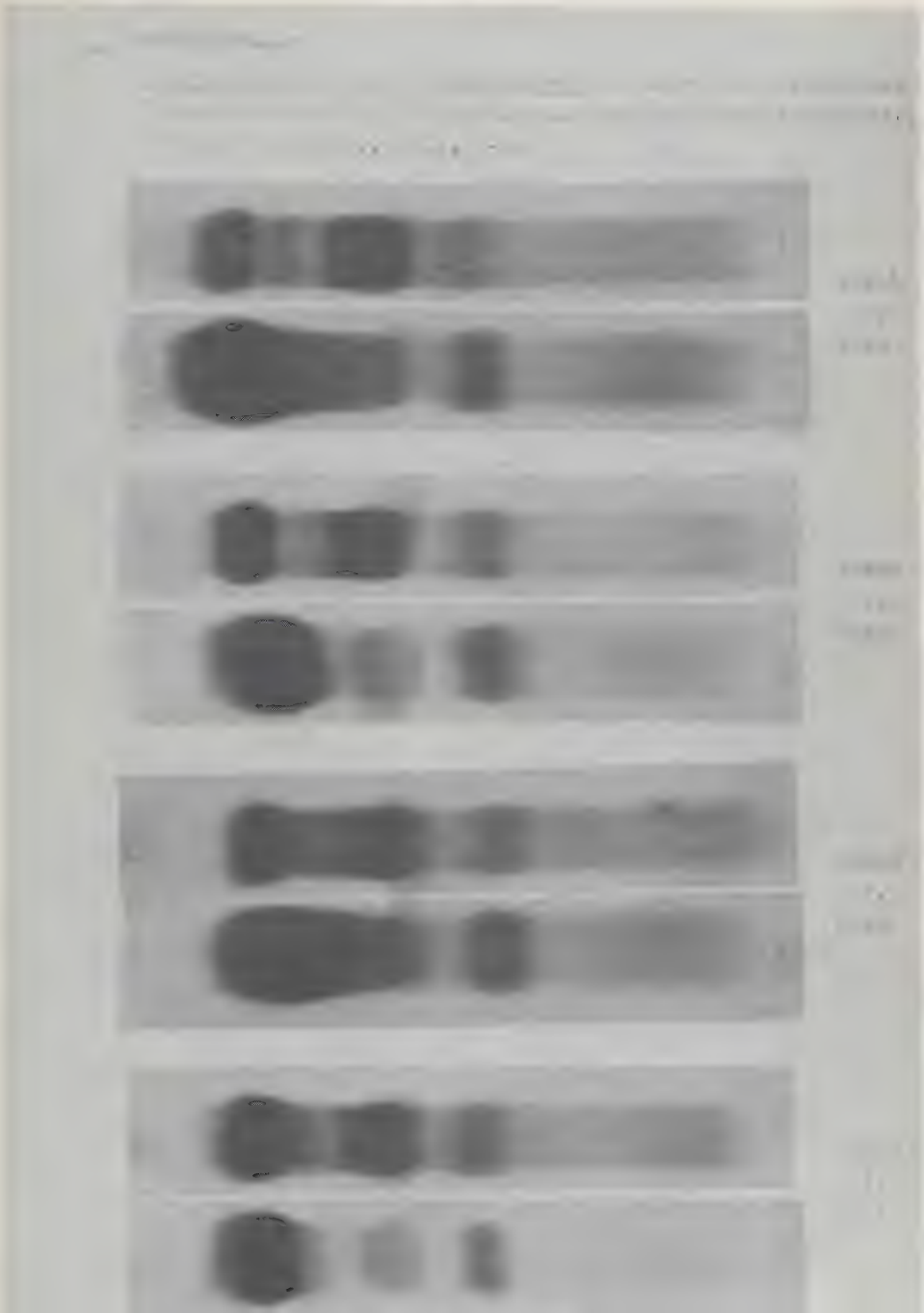


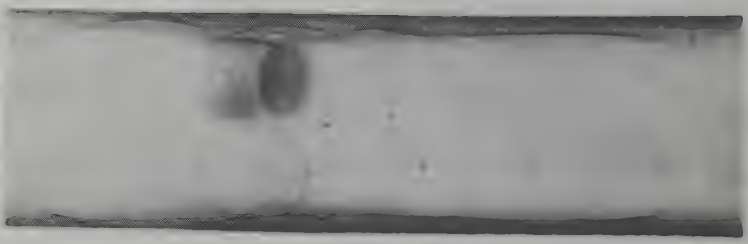


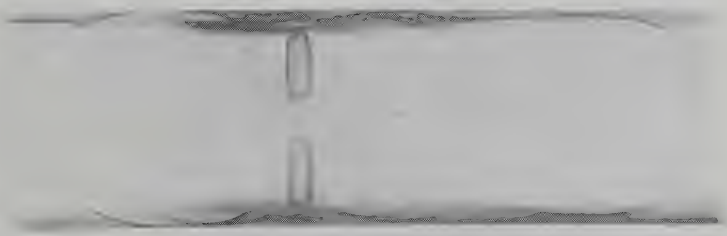


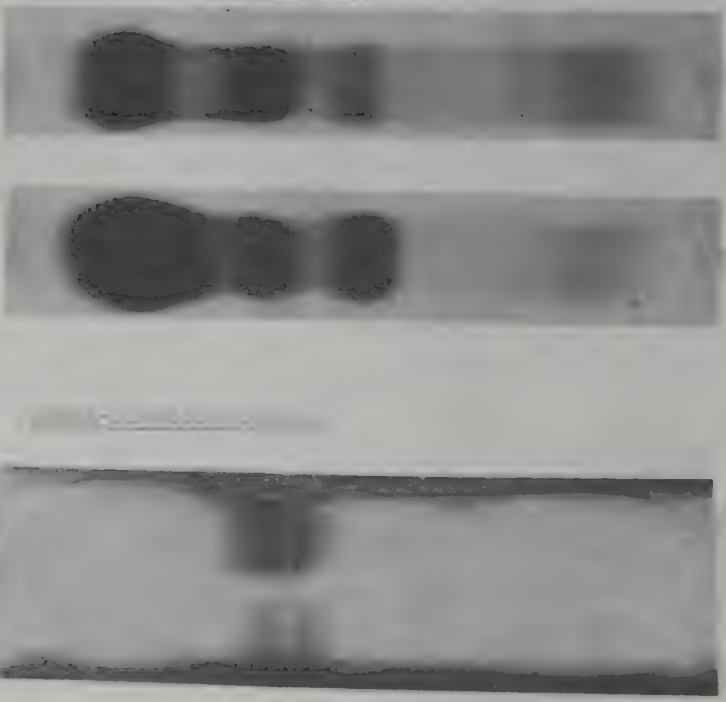


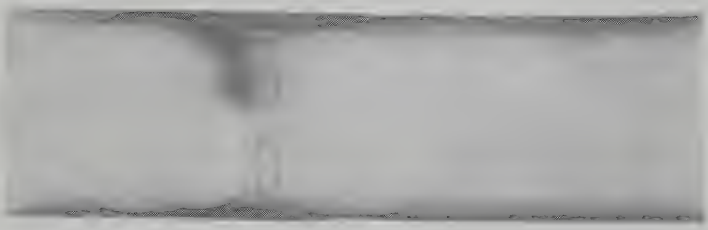


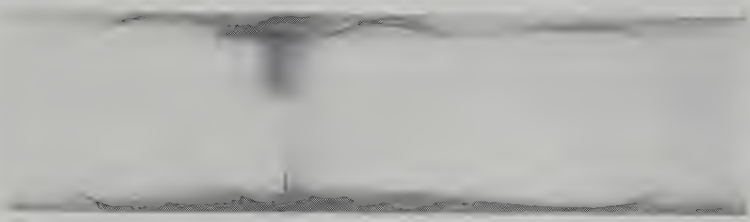


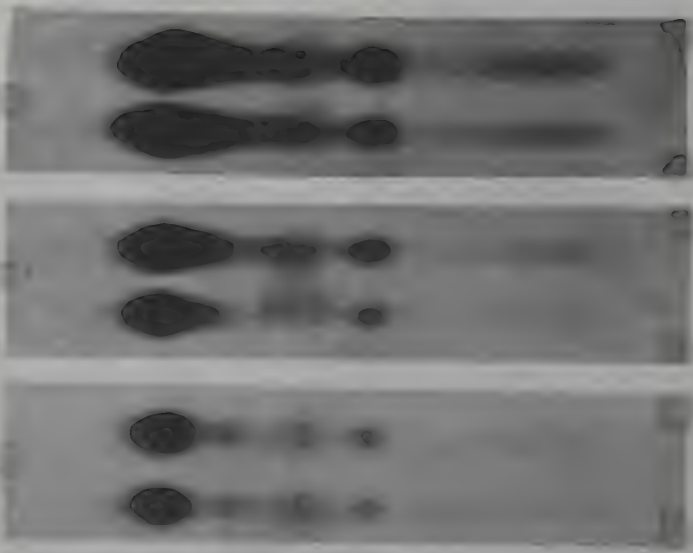


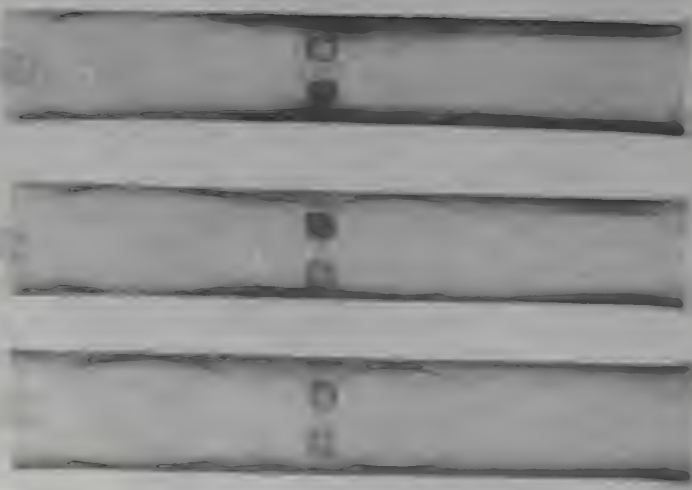


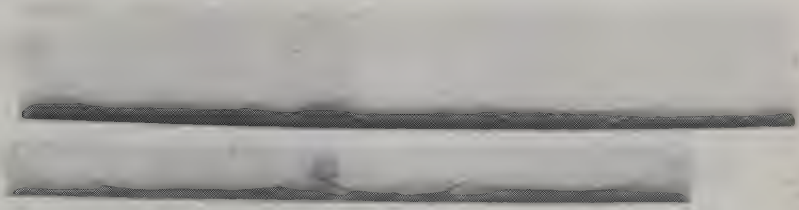


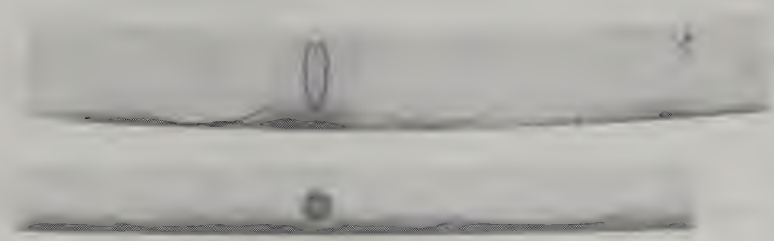












Abschließend möchte ich besonders Herrn Dr. med. M. Kessel danken für die Überlassung des Themas sowie das Interesse und die Unterstützung, die er den Untersuchungen und der Durchführung der Arbeit jederzeit erwies.

Lebenslauf

Ich, Ingeborg Helene Heinrich wurde am 13. 2. 1926 als Tochter des Obersteuerinspektors Wilhelm Heinrich und seiner Ehefrau Helene Heinrich, geb. Binder in Zielenzig geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule 1932-1933 in Zielenzig, 1933-1936 in Berlin und der Anna Magdalena Bach-Oberschule in Berlin bis zum Abitur 1944 leistete ich die 1/2-jährige Arbeitsdienstzeit ab.

Anschließend begann ich die Ausbildung der medizinisch technischen Assistentin (mit zwischenzeitlicher Unterbrechung und Arbeit als Sprechstundenhilfe) und machte das Examen für medizinisch technische Assistentinnen im April 1948.
Zunächst arbeitete ich als medizinisch technische Assistentin im Städtischen Krankenhaus Friedrichshain und vom Oktober 1948 bis zum 31. 10. 1954 im Labor eines praktischen Arztes in Berlin-Lichtenberg.
Wiederholte Anträge auf Zulassung zum Medizinstudium an der Humboldt-Universität Berlin (ich wohnte in Ost-Berlin) wurden jedesmal abgelehnt.
Im November 1954 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, an der ich am 29. 9. 1960 die ärztliche Prüfung mit dem Urteil "gut" bestand.
Seit dem 21. 11. 1960 bin ich als Medizinalassistentin im Städtischen Krankenhaus Moabit tätig.

Photodruck der Photo Copie GmbH.